

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 17 N° 5 1967 — ANTIOQUIA MEDICA — MEDELLIN — COLOMBIA

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín — Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". — Tarifa Postal reducida. Licencia N° 28 de la Administración Postal Nacional.

Dr. Benjamín Mejía Cálad
Decano de la Facultad

Miguel Múnera Palacio
Presidente de la Academia

E D I T O R :

Alberto Robledo Clavijo

CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Hernán Vélez A.
Dr. Iván Jiménez
Dr. Alfredo Correa Henao
Dr. Oscar Duque H.
Dr. William Rojas M.

Dr. César Bravo H.
Dr. David Botero R.
Srta. Melva Aristizábal
Dr. Juan Antonio Montoya O.



CONTENIDO:

EDITORIAL

El profesor Juan B. Montoya y Flórez. <i>Dr. Alberto Saldarriaga</i>	401
Amenorrea y galactorrea por teratoma hipotalámico. <i>Dres. Federico López e Iván Molina</i>	407
Histiocitosis X. Estudio clínico y patológico de 22 casos. <i>Dres. Carlos Restrepo y Arturo Salgado</i>	417
Actividad antibacteriana in vitro de quimio-antibióticos frente a cepas de <i>Proteus</i> , <i>stafilococos</i> y <i>pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Dr. Hernando Rocha Posada y señorita Cecilia Otálora</i>	441
Función y morfología intestinal en pacientes multiparasitados con y sin desnutrición. <i>Oscar Lema T., Jorge Peláez M., Jairo Bustamante y Hernán Vélez A.</i> 453	
Leucemia en Antioquia, Colombia. Estudio de 97 casos. <i>Dres. Alberto Restrepo y Norberto Arredondo</i>	465
El estado actual del trasplante de órganos. <i>Dr. Jaime Borrero R.</i>	497
El costo de la tuberculosis entre nosotros y el uso de fondos de la comunidad para su control. <i>Dr. Juan Antonio Montoya O.</i>	509
Th-152 en el tratamiento del bloqueo A. V. completo. <i>Dres. Humberto Martínez V. y Roberto López M.</i>	519
N O T I C I A S	529



PROFESOR JUAN BAUTISTA MONTOYA Y FLOREZ

Nació en Titiribí (A) el 21 de abril de 1.867 y fueron sus padres D. Plácido Montoya y Dña. Dolores Flórez. Gradúose de médico en la Universidad Nacional de Colombia el 14 de mayo de 1.892, con un estudio sobre Electrológica Médica. Viajó luego a París y allí con una tesis laureada "Recherches sur le carates de la Colombië" se doctoró nuevamente.

Fundó el primer curso de bacteriología en la Universidad de Antioquia en el año de 1.896. En 1.901, introdujo a Medellín los Rayos

X. Y. desde 1913 orientó la cátedra de cirugía en nuestra Facultad de Medicina, creando una verdadera escuela quirúrgica en el antiguo hospital San Juan de Dios.

Fundador de la "Revista Clínica" y colaborador asiduo de los "Anales de la Academia de Medicina de Medellín" y de "Repertorio Médico" de Bogotá.

Miembro de Número y Presidente de la Academia de la Medicina de Medellín, Profesor de Clínica Quirúrgica hasta su muerte y Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Presidente de la Academia Antioqueña de Historia. Miembro del Colegio Americano de Cirujanos, de la Sociedad Ginecológica de París y de la Sociedad Nacional de Cirugía de Francia.

Publicó innumerables artículos científicos entre los cuales se destacan los reunidos en el libro "Contribución al Estudio de la Lepra en Colombia". Descubrió los hongos llamados por Castellani en su honor: "Montoyela Niger y Montoyela Bodoni" "Penicilium y Monilla Montoyai", que durante un tiempo se consideraron como los productores del carate. Ideó originales procedimientos operatorios para la reconstrucción del perineo, la curación radical del hidrocele y la gastrectomía.

Notable historiador, lo acreditan sus trabajos "Génesis étnica de nuestros aborígenes" y los estudios sobre los indios "Titiribíes y sinifanaes".

Casose en 1.902 con Dña. María Gutiérrez Ochoa quien aún vive y con quien tuvo cuatro hijas, Blanca, Berenice, Leticia y María Luisa.

Falleció el 19 de marzo de 1.937 en la ciudad de Medellín hallándose en plena actividad.

Su portentosa labor científica y profesoral lo colocan como paradigma de los médicos antioqueños. El centenario de su nacimiento fue celebrado pomposamente por su ciudad natal, toda Antioquia y la Academia de Medicina de Medellín.

"Antioquia Médica" no podía permanecer ajena a esta gloriosa efemérides y a su memoria dedica el presente número.

EL PROFESOR JUAN B. MONTOYA Y FLOREZ

In memoriam.

DR. ALBERTO SILDARRIAGA V.

Treinta años después de la desaparición del Profesor Juan Bautista Montoya y Flórez, su recuerdo permanece fresco en la memoria de sus conciudadanos y en especial en la memoria de la generación médica que tuvo el honor de ser testigo de su actividad profesional. Esta supervivencia por medio del recuerdo es el índice más fidedigno para medir la influencia del hombre sobre sus conciudadanos.

Las evocaciones no pretenden establecer paralelos entre las generaciones porque la así denominada lucha entre éstas, es un enfoque equivocado del problema. No puede existir lucha porque a cada generación correspondió su Tiempo y su Ambiente propios, con sus anhelos y sus angustias.

La justicia histórica tiene como postulado fundamental la colocación del personaje o de los personajes en el ambiente propio de ellos. De lo contrario la reconstrucción sería falsa e injusta; otro postulado es la investigación sobre la psicología del personaje; todo esto responde al pomposo término de biografía. Solo pretendemos una evocación: cómo era el hombre, cuándo actuó y dónde?

Tardó mucho antes de que se introdujese la sicología en el análisis histórico de los hombres y de los pueblos.

Según un concepto moderno, el Profesor Montoya se puede catalogar en la categoría de los hombres representativos. Representó el más alto exponente de la Cirugía colombiana durante las tres primeras décadas de nuestro siglo. Correspondióle una obra de creación. Fue dotado con los atributos indispensables para ello. Fue un aldeano trasplantado a la ciudad; de su Titiribí a la capital de la República, a comienzos del siglo. Muchos de estos viajeros han sido los más eficaces constructores de la nacionalidad: traían a la ciudad las recónditas energías telúricas de sus montañas. Sicológicamente pertenecía al grupo de la personalidad adaptable con unidad síquica. Estas personalidades son muy escasas y entre ellas se reclutan los "Leaders" o caudillos, en todas las actividades humanas. Se caracterizan porque desde su iniciación saben lo que desean de manera muy precisa y definida y ponen todo su empeño para ese fin. Nada ni nadie los atemoriza. Ellos mismos mantienen una muy atenta vigilancia sobre sí mismos para no permitirse el lujo de las quimeras o de las ensoñaciones; ejercen un tremendo imperio sobre sí mismos y ese imperio se manifiesta en la fisonomía por medio de un rictus dominador y dominante. No se trata de una postura defensiva, como la usada por los tímidos, para esconder su insuficiencia. Montoya y Florez no fue un tímido, por el contrario tenía muy clara conciencia de su valía como hombre y como creador. Las personalidades con unidad síquica están convencidas de su valía y a veces carecen de modestia, sin que exista en ellos la más mínima vanidad, pues, por definición, no simulan lo que no son: son auténticas

El acto quirúrgico tiene momentos en los cuales se toman determinaciones que tienen la mayor trascendencia con relación a la vida misma del paciente y con el logro del objetivo terapéutico: tiene mucho de estrategia y de rápida decisión y ejecución. El acto sigue a la orden. Da la impresión de que se libra una batalla y resuenan voces de mando tanto para el operador como para el ayudante. En esos precisos momentos la personalidad del Profesor Montoya y Flórez se crecía. Se recuerdan con carácter anecdótico, sus voces de mando y muchos sólo recuerdan ese insignificante detalle, por no apreciar la altura moral del estratega. Como lo grandioso de su obra fue precisamente esa actividad docente durante el acto operatorio y en ello consistió su mayor actividad profesional, quiso

demostrar dos pasiones: la pasión docente y su pasión de servirle a los desheredados de la fortuna, los pacientes del hospital. Su personalidad con unidad síquica muy pronto le hizo columbrar que el arte manual involucrado en el acto quirúrgico, es apenas un aspecto de la cirugía, quizás el más insignificante, comparado con el aspecto filosófico y eminentemente fisiológico del arte quirúrgico. Por ello se adelantó a su tiempo, pues en el momento en que reinaba cierto malabarismo circense en el acto quirúrgico, para asombrar a los incautos, Montoya y Flórez colocó la cirugía y su enseñanzas en un plano de alta intelectualidad. Por ellos la cátedra que él fundara ha variado poco desde su iniciación, la organización actual moderna responde a necesidades pedagógicas y a los progresos de las ciencias básicas y de las ciencias biológicas. Perteneciente al grupo de los superdotados, por ello se adelantó a su tiempo. Pocas cátedras de cirugía en el mundo dan al estudiante la atención docente que le brinda la cátedra en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Esto, reconocido por gentes extranjeras. En esto, como en muchas cosas flota la sombra tutelar del maestro, sobre sus discípulos hoy encargados de la docencia.

Y el Tiempo de nuestro personaje? En ese entonces, Francia, intelectualmente dominaba al mundo: su irradiación espiritual se extendía a las más apartadas y distantes regiones del planeta; por un sino, la vieja Galia nació para orientar el mundo. Y la Meca intelectual a la cual acudían todos los ansiosos de progreso y de superación era el París de fines y de comienzo de siglo. Nuestro aldeano se trasladó a esa meca. Personalidad adaptable encajó armoniosamente y caso singular, dado el despótico escepticismo de la mentalidad francesa, cuando refrendó su título de la Facultad de Medicina de París, anunció un hongo como posible agente etiológico del Carate, muy frecuente, en ese entonces en Colombia. El jurado francés, con justicia, bautizó ese hongo "Montoyella" y lo reconoció como agente causal. Pero nuestro campesino buscaba muchas otras cosas en la capital intelectual del mundo. Lo que más le impresionó, psicológicamente, fue el aparato y la teatralidad del profesorado francés. El Profesor francés, en ese tiempo, era más que un individuo, era una institución. Se le rendía pleitesía como a un ser superior y para obrar así se tenía en cuenta el sobrehumano esfuerzo de salir victorioso a través de una serie de filtros y de obstáculos; quien triunfaba tenía derecho a cierta arrogancia y a cierto militarismo en sus maneras. En Francia se aspiraba no solo a

ser Profesor, sino Maestro, en el más amplio sentido del término. Maestro no sólo por dominar su ciencia, sino por poseer cierto universalismo en los conocimientos. La ciencia colocada sobre una cultura humanista. Montoya y Flórez captó, como ninguno, esa condición humana del Profesor francés y lo introdujo en Colombia. No realizó una ridícula caricatura y creó una cátedra a la francesa. Esto podría aparecer pedante, pero fue la realidad: como en su tiempo, la investigación médica era muy difícil de realizar se dedicó al cultivo de la antropología aborígen. Y alguna resonancia tendrían sus estudios antropológicos, porque, de regreso a Francia, en calidad de diplomático se le abrieron las puertas del muy exclusivo y exclusivista Museo del Hombre. Otros imitadores de esa fascinación que ejercía Francia, muy sur-americanos, incautos llegaron a ofrecer sus vidas por escribir un verso en francés; y otros, políticos casaron sus hijas con marqueses franceses, y enajenaron sus naciones... Fundar una cátedra a la francesa; adaptarla a la miseria y la pobreza de su patria y conservar una mentalidad ecléctica y auténtica tal fue su actuación en su Tiempo.

En cuanto a su ambiente propio, su adaptabilidad encontró otro desafío en el Medellín, de fines y comienzos de siglo: pequeña ciudad de calles empedradas, muy conventual, con resabios señoriales; su hospital tenía mucho del albergue medioeval como asilo para incurables y como antecámara para la muerte. No existían hospitales particulares o mejor clínicas, según la denominación actual. Existía el más marcado prejuicio contra las instituciones hospitalarias y los pacientes casi exigían que les practicasen intervenciones quirúrgicas en sus casas y se les atendiese a domicilio sus casos obstructivos; la anestesia a la compresa con eter o cloroformo o mezcla de los dos gases, anestesia muchas veces aplicada por personas ajenas a la profesión médica, absolutamente empíricas. La anestesia en la mayoría de las veces era más agresiva para el paciente que el mismo acto quirúrgico: la esepsia muy rudimentaria y muchas veces los campos quirúrgicos eran sábanas hervidas expresamente para el acto. Solo entre todos y contra todos correspondióle una labor de educación social y la inició adaptando una de esas viejas casonas para clínica, tal fue el modesto origen de las impresionantes arquitecturas actuales y clínicas lujosas; los exámenes de laboratorio eran someros y fue preciso educar al paciente sobre su utilidad; la biopsia previa era prácticamente desconocida y los exámenes radiológicos rara vez los aceptaba el paciente, pues consideraba que eran lujos

costosos y que se podían evitar; la transfusión de sangre se inició muy tímidamente y se consideró muy peligrosa, quizás con mejor juicio que en la actualidad; las perfusiones con soluciones salinas también representaban cierto riesgo porque se observaban tremendas reacciones térmicas por los pirógenos del vidrio y de la solución misma; los balances electrolíticos y una química sanguínea completa eran desconocidos y sólo se conocían libremente; esa labor creadora se continuaba en un ambiente de soledad: sin "Staff meetings"; sin "Panels"; sin "Moderadores", sin todo el aparato de colaboración docente; sin estadísticas en medio que podríamos calificar de primitivismo, poco a poco estableció las bases sobre las cuales se coloca la cátedra actual y que sus discípulos han esclarecido al máximo. Es bien sabida la soledad de los hombres dotados de personalidad creadora, fuesen ellos cumbres en las ciencias, en las artes o en la muy difícil conducción humana; y es bien sabido que esos solitarios llenan ese vacío con una intensísima vida interior; sólo entre todos y a veces contra todos realizó en su ambiente obra muy comparable a la de esos intrépidos derribadores de selva y colonizadores, de raza antioqueña.

La generación médica actual goza del privilegio de actuar en una de las épocas más fascinantes de la historia humana; es un renacimiento, pero un renacimiento único por lo inverosímil de su ímpetu revolucionario: los creadores de la vieja guardia no les tocó ese ambiente de privilegio; un homenaje muy elemental sería el reconocimiento que todo aún, lo actual, tiene sus antecedentes históricos, la imagen de las cosas ya no es puntiforme, es filiforme. La transformación de las ciencias biológicas y por ende de las ciencias médicas creó la necesidad mundial de un cambio en la enseñanza de la Medicina. El Profesor de tipo institución ya no es posible y sería anacrónico. Pero ese tipo creó las bases; las bases, como el fondo de los ríos persisten; sólo el agua pasa.

Tornar la mirada hacia el pasado es una manera de orar.

AMENORREA Y GALACTORREA POR TERATOMA HIPOTALAMICO

Presentación de un caso

DR. FEDERICO LOPEZ G. *
DR. IVAN MOLINA V. **

Esta comunicación se refiere a una paciente de 27 años con amenorrea y galactorrea post-parto de 7 años de duración, que en los meses finales de su vida presentó además amaurosis, obesidad, diabetes insípida y trastornos mentales. Se le encontró una baja concentración urinaria de FSH. La autopsia demostró un Teratoma hipotalámico con infiltración quiasmática.

La asociación del Síndrome de Chiari Frommel con este raro tumor hipotalámico da al caso un interés particular, ya que contribuye a una mejor correlación anatomo-clínica de los síndromes hipotalámico-adenohipofisarios.

PRESENTACION DEL CASO

R.S. de N. (HUSVP N° 391.472). 27 años, casada, procedente de Mompós. Consultó en Enero de 1.966 por ceguera de 3 meses de du-

* Profesor Agregado de Neurología - Neuropatología.

** Profesor de Medicina Interna - Endocrinología. Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

ración. Desde los últimos 6 años presentaba cefalea occipital diaria, de poca intensidad. Cuatro meses antes del ingreso notó disminución progresiva de la agudeza visual por el ojo izquierdo, que en 15 días se extendió al derecho y en un mes llegó a la amaurosis. Simultáneamente con la amaurosis empezó a manifestar poliuria, polidipsia y aumento de peso. En la misma época, 3 meses antes del ingreso, el tipo de cefalea cambió, se hizo intensa, resistente a los analgésicos y de localización fronto-occipital. Cuando era más fuerte se acompañaba de "mareos", pero sin náuseas ni vómito.

Menarca a los 14 años, ciclos $\frac{3}{28}$. Cinco partos normales. Desde el quinto, hace 7 años, permaneció en amenoreia. Lactó normalmente unos 11 meses; desde entonces persistió la galactorrea, en cantidad variable.

Exámen Físico: buen estado general, alerta. T.A. 130/90. Pulso 72/min. Obesidad generalizada. Vello axilar ausente, pubiano escaso. La expresión de los pezones producía secreción blanquecina. Amaurosis. Atrofia papilar primaria. Pupilas midriáticas paralíticas. Tensión intraocular normal. El resto del examen físico fue negativo.

Laboratorio: Hb.: 10.5 gr.%. Hto.: 40%. Leucocitos: 8.800 x mm³; N: 32%; E: 16%; L: 52%. Eritrosedimentación 73 mm. Urogramas: Densidad máxima 1.005; Citoquímico normal. Volumen urinario diario entre 3 y 7 litros. Coproparasitológico negativo. Glicemia: 98 mgr%. Azohemia: 24 mgr%. Serología: negativa. L.C.R.: aspecto normal, proteínas totales: 141 mgr.%; globulinas ++; glucosa 61 mgr.%; Células: L, 13; N, 1. V.D.R.L. y Reiter: negativos. Cultivo de L.C.R. para hongos: negativo. Rx de cráneo y silla turca: normales. Arteriografía carotídea: normal. Neumoencefalografía: normal. FSH en orina de 24 h: menos de 5 U.r. 17 Cetosteroides en orina de 24 h: 3.4 mgr.

Curso hospitalario: la condición de la paciente permaneció estacionaria hasta Abril de 1.966 cuando se le empezaron a notar cambios del comportamiento. Se tornó irritable, negativista, con crisis de excitación sicomotora, que se hicieron cada día más difíciles de controlar en la sala. Fue trasladada al Hospital Mental de Antioquia, donde murió el 16 de Abril a causa de una bronconeumonía.

A la autopsia (A-4093), que fue parcial, limitada al cráneo, se encontró un encéfalo de 1.250 gr. La aracnoides ligeramente engrosada y lechosa. El quiasma y los nervios ópticos eran de un calibre tres veces superior al normal. El tallo hipofisario también aparecía engrosado. La hipófisis, extraída en bloque con el tallo, midió 14 x 7 x 3

mm. El encéfalo fijado se estudió en cortes sagitales. Se observó un tejido anormal de color grisáceo y consistencia blanda que infiltraba el hipotálamo y la porción anterior del tálamo. Había además un material coloide blanquecino que levantaba el epéndimo formando una colección quística en la parte anterior del tercer ventrículo hasta los agujeros de Monro (Fig. N° 1). El mismo material infiltraba el quiasma, los nervios ópticos (Fig. N° 2) y el tallo pituitario. Los ventrículos laterales eran de tamaño normal. La pineal sin lesiones. El resto del cerebro, tronco cerebral y cerebelo sin lesiones.

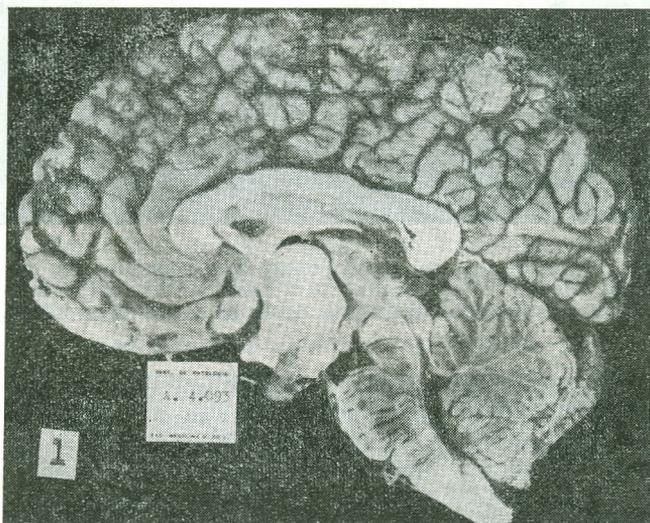


Fig. 1. Infiltración tumoral del hipotálamo y material coloide que ocupa el tercer ventrículo.

Microscopicamente: el tumor estaba formado por dos tipos de células principales: unas grandes poliédricas de tipo epitelial, las otras pequeñas redondas, como linfocitos (Fig. N° 3). Las células poliédricas eran de citoplasma escaso, núcleo grande con cromatina granular y nucléolo muy aparente. Una gran proporción de ellas presentaban monstruosidades, hiperchromatismo y multinucleación. En su mayoría estaban dispuestas en banda hacia la periferia del tumor. Las células pequeñas tenían una distribución plasmocitaria. En la vecindad del tumor había una intensa reacción astrocitaria y microglial, que con

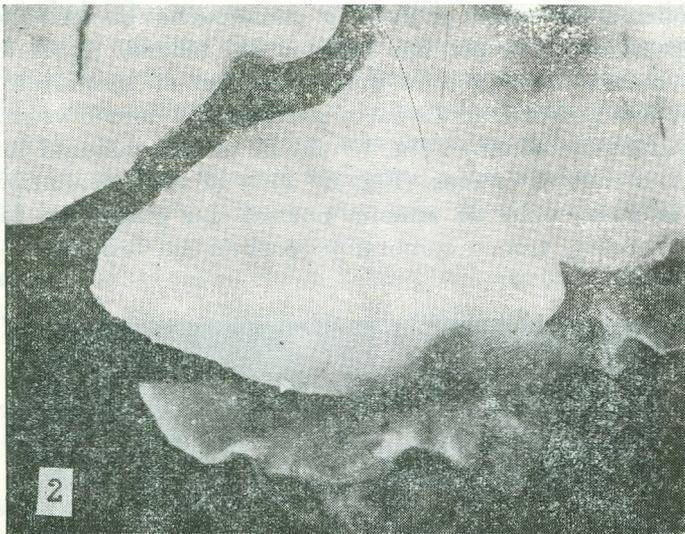


Fig. 2. Infiltración del nervio óptico por acúmulos de material hialino. Corte sagital para-mediano. La parte inferior corresponde al diafragma de la silla y a la hipófisis.

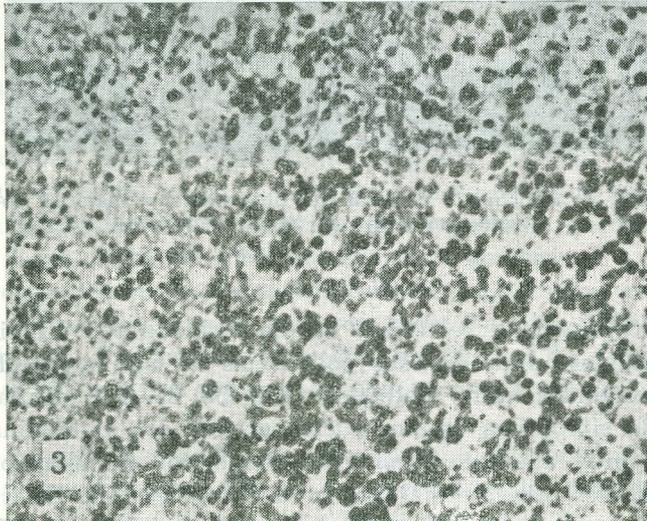


Fig. 3. Células grandes poliédricas dispuestas en banda e infiltración difusa de células pequeñas.

los plasmocitos, daba al tumor un aspecto granulomatoso. El material coloide en ningún sitio estaba limitado por cápsula.

La aracnoides en la base del cerebro, en el tronco cerebral y en el cerebelo presentaba un infiltrado focal linfo-plasmocitario.

Se identificaron los núcleos supraópticos y para-ventriculares del hipotálamo. En ambos había ligera infiltración tumoral. En las neuronas solamente había sobrecarga de lipofuschina. Este cambio pigmentario y la presencia de abundantes cuerpos amiláceos fueron las únicas alteraciones apreciables en el resto del encéfalo.

El caso fue enviado en consulta a los Dr. G. Toro (1) y K.M. Earle (2), quienes estuvieron de acuerdo en el diagnóstico de Teratoma Atípico del Hipotálamo.

DISCUSION.

Chiari (3) en 1.855 describió 2 casos de atrofia utero-ovárica post-parto con galactorrea y atribuyó la atrofia uterina a deficiencia nutricional. Frommel (4) en 1.882 hizo una descripción exhaustiva del síndrome y llamó la atención sobre las alteraciones mentales, que consideró histéricas. Mendel (5) en 1.946 propuso el estilbestrol como tratamiento del Síndrome de Chiari-Frommel. Hasta esa época el Síndrome de Chiari Frommel solamente se conocía por sus síntomas: amenorrea y galactorrea post-parto con trastornos mentales y deficiencia nutricional. Su fisiopatología permanecía totalmente desconocida, dada la imposibilidad de hacer dosificaciones hormonales y la falta de estudios radiológicos.

Argonz y del Castillo (6) en 1.953 publicaron cuatro casos de un "Síndrome Caracterizado por Insuficiencia Estrogénica, Galactorrea y Disminución de las Gonadotrofinas Urinarias". Ninguna de sus pacientes tenía antecedentes de embarazo ni evidencia de tumor intracraneano. Para explicar la fisiopatología del síndrome los autores se basaban en que el funcionamiento de la hipófisis depende del nivel de estrógenos circulantes. Si éste baja, se produce un estímulo de la adenohipófisis, con producción de prolactina. La causa del descenso estrogénico, pensaban ellos, estaba en un trastorno del sistema hipotálamo-hipofisario y no en los ovarios, puesto que las gonadotrofinas urinarias estaban disminuídas. Los síndromes de insuficiencia ovárica con amenorrea y galactorrea, por el contrario, se caracterizan por elevación de las gonadotrofinas urinarias.

Forbes y Albright (7) en 1.954, publicaron 15 casos detallados de "Galactorrea, Amenorrea y Baja excreción Urinaria de FSH". Con

un material clínico muy heterogéneo: en 9 pacientes no había relación con embarazo; en 8 había evidencia de tumor intracraneano, que en tres operadas fue adenoma cromóforo; otras con hirsutismo, obesidad y seborrea y en la mayoría la excreción de los 17 cetosteroides estaba ligeramente aumentada. La explicación del Síndrome de Forbes-Albright residía según Forbes, en una producción exagerada de prolactina por una hipófisis hiperfuncionante, a juzgar por el hirsutismo y la elevación de los 17 cetosteroides, aunque la baja de FSH le hacía suponer más bien una hipófisis en hipofunción. Las células tumorales de los adenomas cromóforos, fueron consecuentemente consideradas como pre-eosinófilas funcionantes. La Dra. Forbes, adelantó como menos probable, la hipótesis hoy verificada, de que el mecanismo responsable pudiera ser la supresión de un factor inhibitorio de la hipófisis.

La asociación de amenorrea y galactorrea, con otros tumores no funcionantes de la región selar, como el craneofaringioma, ha sido anotada por Guinet (8) y Anderson (9).

Canfield y Bates (10) en 1.965, describieron por primera vez el método para la dosificación de la prolactina sérica. En su revisión de 17 casos de "Galactorrea no Puerperal" encontraron la prolactina sérica elevada en 5 de 6 pacientes a quienes hicieron la dosificación. Una de sus pacientes tenía un "Pinealoma Ectópico supraselar".

El término Pinealoma Ectópico se ha utilizado para denominar los teratomas o germinomas de localización selar, cuadrigeminal o cerebelosa en presencia de una pineal histológicamente normal. Estos tumores, según Rio Hortega (11) se derivan de gérmenes homólogos de la pineal yacentes ectópicamente. Russell (12) sostiene que el término es incorrecto, puesto que tales gérmenes ectópicos no han sido definitivamente demostrados. Cuando estos tumores están diferenciados a tejido adulto, con distribución organoide, se han llamado Teratomas Típicos o Adultos. Si son biceulares, sin elementos endodérmicos, que permitan su clasificación como teratomas, se les llama Teratomas Atípicos, Teratoides o Teratocarcinomas.

Kageyama y Belsky (13) clasificaron los Pinealomas Ectópicos en tres tipos: I.- Originados en la Pineal, con metástasis al tercer ventrículo y al quiasma. II.- Ectópicos en el tercer ventrículo o en el hipotálamo. III.- Ectópicos del quiasma. Nuestro caso corresponde al tipo II. En su correlación clínico-patológica no describen ningún caso de amenorrea y galactorrea. Las manifestaciones de sus pacientes

fueron esencialmente diabetes insípida, síndrome quiasmático y tardíamente hipertensión intracraneana.

La localización y el lento crecimiento de estos tumores, explican la notable desproporción cronológica entre el síndrome endocrino precoz y la manifestación tardía del síndrome hipertensivo intracraneano. Esta aparente antinomia la pudimos constatar en otro caso de Teratoma Atípico, en el cual la diabetes insípida, precedió en dos años a la pubertad precoz, y ésta a su vez apareció un año antes del cuadro hipertensivo con Síndrome de Parinaud (14).

La concepción moderna del funcionamiento del Sistema Hipotálamo-Adenohipofisario supone la existencia de tres mecanismos reguladores: 1º- Sistema porta hipotálamo-adenohipofisario. 2º- Servomecanismo de retroalimentación (Feed-Back). 3º- Servomecanismo de asa corta.

El sistema porta anatómicamente está constituido por dos lechos capilares unidos por un tramo arterial. El lecho capilar primario formado por las arterias hipofisarias superiores, está situado en la Eminencia Media del Hipotálamo. En las terminaciones nerviosas de la Eminencia Media se producen sustancias neurohumorales que pasan a los capilares y por vasos arteriales largos del infundíbulo llegan al lecho capilar secundario, formado por los sinusoides que rodean las células secretorias de las pars distales de la adeno-hipófisis. La Eminencia Media probablemente está conectada al Sistema Reticular Ascendente y a la corteza cerebral. Para resaltar su función neuroendocrina ha sido denominada por Reichlin (15), "La glándula de la Eminencia Media".

Químicamente estas sustancias neurohumorales han sido identificadas como hormonas péptidas, cuyas cadenas de aminoácidos en algunas ya han sido determinadas (16). Su función es la liberación o estimulación de las hormonas tróficas de la adenohipófisis, de ahí su nombre de hipofisotrofinas.

De las 6 sustancias conocidas, 5 son factores liberadores (Releasing Factors - LRF produce LH; TRF libera TSH; CRF para el ACTH; SRF para el STH y la FSH-RF para el FSH).

La sexta sustancia por el contrario tiene una acción tónica inhibitoria, frena la producción de prolactina. Es el factor inhibitorio de la prolactina, FIP.

Por consiguiente una interferencia en el sistema porta hipotálamo-adenohipofisario puede acompañarse simultáneamente de galactorrea y de síntomas de insuficiencia de las hormonas hipofisotróficas,

como amenorrea con baja concentración de FSH; insuficiencia suprarrenal con baja reserva de ACTH, etc.

El segundo mecanismo, servomecanismo de retroalimentación, opera por la baja concentración plasmática de las hormonas periféricas: estrógenos, tiroxina, cortisol, etc. La merma de alguna, produce un estímulo inespecífico y múltiple sobre la adenohipófisis. De aquí que una disminución de tiroxina llegue a producir, además de cantidades aumentadas de TSH, un aumento de FSH, MSH, Prolactina y aún de ACTH y LH. (17). Así se explica la galactorrea asociada a endocrinopatías no hipofisarias como puede ocurrir en el Cushing, en el Mixe'dema Idiopático (12), en el climaterio, en la castración, o con los quistes del cuerpo amarillo (19), con algunos tumores ováricos, testiculares, adrenales y con el coriocarcinoma (20).

El servomecanismo de retro-alimentación explica el Síndrome Hiporhormonotrófico Anterior (21). El centro de acción del servomecanismo no se conoce con seguridad pero es probable que sea el hipotálamo. (17). Esta presunción se funda en la existencia de gluco-receptores hipotálamicos y en la demostración de las rápidas variaciones de concentración de la hormona del crecimiento durante la hipoglicemia, lo que hace pensar que el hipotálamo no solamente responde a los estímulos neurológicos corticales y reticulares, sino también a estímulos homeostáticos (22).

El tercer mecanismo, Servomecanismo de asa corta, es todavía de más reciente descripción. Está basado en trabajos de endocrinología experimental que indican que el hipotálamo no solamente responde a la concentración de las hormonas periféricas circulantes, sino también a la concentración de las hipofisotrofinas, creándose así un enlace corto adenohipofisis-hipotálamo (17).

El mecanismo endocrino de la lactancia es muy complejo. Se sabe que la adeno-hipófisis es esencial y que la prolactina es indispensable para el mantenimiento de la misma. Sin embargo, la prolactina sola es incapaz de sostener la lactancia en el animal hipofisectomizado. Para una lactancia sostenida se necesita la presencia de ACTH, STH, TSH y LH. Por esta razón se las denomina hormonas Galactopoiéticas. (22).

Al hipotálamo corresponde también la regulación neurogénica de la lactancia, que se hace a través del reflejo liberador de oxitocina, desencadenado por la succión, vía hipófisis posterior; sin este reflejo es imposible lograr la eyaculación láctea del alvéolo de la glándula mamaria. (22).

Los casos de galactorrea por alteraciones patológicas de la pared torácica: toracoplastias, mastectomias, quemaduras (23) se consideran producidos por estímulos anormales del arco reflejo.

La galactorrea aparecida en el curso de tratamientos con drogas tranquilizantes se interpreta como depresión hipotalámica que frena la liberación del factor inhibitorio de la prolactina (24). Los mecanismos de la galactorrea asociada con tabes y siringomielia permanecen por esclarecer. (20).

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 27 años con amenorrea y galactorrea persistentes 7 años después de su último parto, que en los meses finales de su vida presentó amaurosis, obesidad, diabetes insípida y trastornos mentales. Se le encontró una baja concentración de FSH urinario. La N.E.G., la arteriografía carotídea y las radiografías simples de cráneo y silla turca, fueron normales. A la autopsia se encontró un Teratoma Atípico del Hipotálamo con invasión al quiasma, al tuber, al tercer ventrículo y al tálamo. La pineal era normal.

Se revisaron los Síndromes de Chiari-Frommel, Argonz del Castillo y Forbes - Albright.

Se resumen los conceptos modernos del funcionamiento del Sistema Hipotálamo-Hipofisario y de algunos mecanismos de la galactorrea no puerperal.

SYNOPSIS

This is the case of a 27 year old housewife with a 7 year history of persistent amenorrhea and galactorrhea. Four months prior to her death she started to complaining of blindness, obesity and showing signs of diabetes insipidus and mental changes. X rays of the skull, PEG and a carotid arteriogram were normal. A low urinary FSH was found. The autopsy showed an Atypical Teratoma of the hypothalamus with infiltration of optic chiasm, tuber cinereum, anterior portion of the third ventricle, and the thalamus. The pituitary showed compression changes and the pineal was normal.

The syndromes of Chiari-Frommel, Argonz del Castillo, and Forbes-Albright are summarized. A review of the modern concepts on the hypophyseal-hypothalamic relationship is made and some of the known mechanisms for the non-puerperal galactorrhea are discussed.

REFERENCIAS

1. Toro, G. Departamento de Patología. U. Nacional. Bogotá Comunicación personal.
2. Earle, K. M. Armed Forces Institute of Patology. Washington. Comunicación personal.
3. Chiari, J. B., Braun, C., and Spaeth, J. *Klin der Geburtsh u Gynäk* 2:371. 1855. (Citado por Mendel, 5).
4. Frommel, R. *Ztschr. f. Geburtsh u Gynäk* 7:305, 1882. (Citado por Mendel, 5).
5. Mendel, E.B.: Chiari-Frommel Syndrome - An Historical Review with a Casa Report *Am. J. Obst. Gynecol.* 51: 884-892, 1946.
6. Argonz, J., and del Castillo, E. B.: A Syndrome Characterized by Estrogenic Insufficiency, Galactorrhea and Decreased Urinary Gonatrophin. *J. Clin. Endocrinol.* 13: 79-87, 1953.
7. Forbes, A.P., Henneman, P.H., Griswold, G.C., and Albrighe, F.: A Syndrome Characterized by Galactorrhea, Amenorrhea and Low Urinary FSH. *J. Clin. Endocrinol.* 14: 265-271, 1954.
8. Guinet, P., Putelat, R., Tommasi, M., Descours, C., et Franchet, G.: Un cas de Cranio pharingionme avec Galactorrée et Amenorrhée. *Ann D'Endocrinol* 22: 385-389. 1961.
9. Anderson, M.S., Ericson, L.V., Luse, S.A.: Chiari-Frommel Syndrome Associated with a Craniopharyngioma. *Neurology* 12: 583-587, 1962.
10. Canfield, J.C., and Bates, R.W.: Nonpuerperal Galactorrhea. *New Engl. J. Med.* 275: 897-902, 1965.
11. Rio Hortega, P.: Anatomía Microscópica de los Tumores del Sistema Nervioso Central y Periférico. La Ed. Madrid. Blas S.A. 1933; p. 22.
12. Russell, D.S., and Rubinstein, L.J.: Pathology of Tumours of the Nervous System 1st Ed. London. Edwar Arnold, 1959; p. 175-178.
13. Kageyama, N., and Belsky, R.: Ectopic Pinealoma in the Chiasm Region. *Neurol* 11: 318-327, 1961.
14. Piedrahita, R., López, F., y González, J.: Teratoma Atípico de la Pineal con Pubertad Precoz, Diabetes Insípida y Síndrome de Parinaud. *Ant. Med.* 14: 641-666, 1964.
15. Reichlin, S.: Funtion of the Median Eminence Gland. *New Engl. J. Med.* 275: 600-608, 1966.
16. Harris, G. W., and Reed, M.: Hypothalamic Releasing Factors and the Control of Anterior Pituitary Funtions. *Brit. Med. Bull* 22: 266-272, 1966.
17. Borwn-Grant, K.: The action of Hormones on the Hypothalamus. *Brit. Med. Bull.* 22: 273-277, 1966.
18. Levine, H.J., Bergenstal, D.M., and Thomas, L.B.: Persistent Lactations: Endocrine and histologic Studies in 5 cases. *Amer. J. Med. Sc.* 243: 64-72, 1962.
19. Bercovici, G., and Ehrenfeld, E.N.: Non-puerperal Galactorrhea. *J. Obst. & Gynae. Brit. Emp.* 70: 295-301. 1963.
20. Dowling, J.T., Richards, J.B., Freinkel, N., and Ingbar, S.H.: Non-puerperal Galactorrhea. Elven cases without Enlargement of the Sella Turcica. *Arch. Inter. Med.* 107: 885-892. 1961.
21. Melnyk, C.S., and Greer, M.A.: Funtional Pituitary Tumor in an Adult Possibly due to Long-standing Myxedema. *J. Clin. Endocrin* 25: 761-765, 1965.
22. Averril, R.L.W.: The Hypothalamus and Lactation. *Brit Med. Bull* 22: 761-765, 1965.
23. Aufses, A.H.: Abnormal Lactation Following Radical Mastectomy. *New York State J. Med.* 55: 1914-1917, 1955.
24. Hooper, J.H., Welch, V.C., and Shackelford, R.T.: Abnormal Lactation Associated with Tranquilizing Drug Therapy. *J.A.M.A.* 178: 510-5-4, 1961.

HISTIOCITOSIS X

(*Granuloma eosinófilo óseo, Enfermedad de Hand-Schüller Christian, y Enfermedad de Letterer-Siwe*)

Estudio clínico y patológico de 22 casos

DR. CARLOS RESTREPO A. *
DR. ARTURO SALGADO C. **

El Granuloma Eosinófilo del Hueso y las enfermedades de Letterer-Siwe y de Hand-Schüller-Christian forman un complejo con características clínicas y patológicas comunes, por lo cual son consideradas formas diferentes de un proceso único denominado "HISTIOCITOSIS X".

El conocimiento actual de su etiología, clasificación e importancia clínica es todavía imperfecto. Básicamente estas tres entidades pueden dividirse en histiocitosis localizada, el granuloma eosinófilo óseo, y en histiocitosis generalizadas que comprenden las enfermedades de Letterer-Siwe y de Hand-Schüller-Christian (LICHTENSTEIN-1). Pero dicho concepto unitario es discutido. Hay quienes consideran el granuloma eosinófilo totalmente diferente de las otras dos enfermedades (OTANI - 2-3; ACKERMAN & SPJUT-4), como

* Profesor Departamento de Patología.

** Departamentos de Pediatría y Patología, Universidad de Antioquia, Medellín.

también hay otros autores que incluyen las enfermedades de Letterer-Siwe entre procesos neoplásicos relacionados con la leucemia aguda. (SIWE 5; MERMANN & DARGEON-6 STOWENS-7). Fundamentalmente las tres entidades se caracterizan por tener un cuadro histológico dominado por la proliferación histiocitaria y no tienen relación con las llamadas reticuloendoteliosis lipídicas como se creyó inicialmente, cuando la enfermedad de Schüller-Christian se incluía entre el grupo de las xantomatosis (THANNHAUSER-8).

Discrepancias sobre asunto tan importante, nos movieron a estudiar el material autóctono, para establecer criterio propio sobre la interrelación y características de estos procesos. En este trabajo presentamos los resultados del estudio clínico y patológico de 12 casos de granuloma eosinófilo y 10 de histiocitosis generalizada. Hay en la bibliografía médica nacional tres informes de casos de histiocitosis generalizada, dos de los cuales fueron estudiados histológicamente en este laboratorio, por lo cual se incluyen en esta revisión (CALLE-9; OLAYA-10; NASCIBENE Y MARINO-11).

MATERIAL:

El material proviene del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y comprende los casos observados entre 1944 y 1966.

Se revisaron todos los especímenes quirúrgicos con diagnósticos de Osteomielitis inespecífica, lipoidosis ósea y visceral y las lesiones óseas no clasificadas. Además se estudiaron nuevamente las autopsias y biopsias diagnosticadas como histiocitosis diseminadas, y se analizaron las historias clínicas originales con sus correspondientes exámenes de laboratorio y radiológicos.

De este estudio resultaron 12 casos con características de granuloma eosinófilo y 10 casos de histiocitosis generalizada; seis de éstos fueron confirmados en la autopsia.

RESULTADOS:

Granuloma Eosinófilo: - Los datos clínicos de este grupo se encuentran resumidos en el cuadro I. Tal como lo han observado todos los autores, la mayoría se presentó en el sexo masculino. La edad de los pacientes en esta serie fluctúa entre nueve y veintinueve años. POTTER (12) afirma que no se observa en lactantes; ha sido sin embargo descrito en esta época de la vida (CATHALA Y

col-13), pero es característica su aparición en adolescentes y adultos jóvenes. La sintomatología se caracteriza en la serie nuestra por signos inflamatorios locales sin síntomas generales en la mayoría de los casos; solo dos pacientes tuvieron fiebre, malestar general y anorexia. El tiempo de evolución, cuando pudo determinarse, fue corto: varió entre 1/2 y 14 meses. Uno de los casos presentó adenopatías generalizadas. La localización en orden de frecuencia fue: cráneo, cuatro casos; fémur tres, y tibia, coxal, mandíbula, costilla, vértebra y clavícula, un caso para cada uno de estos huesos. La lesión era única en once de los casos estudiados; en el restante comprometía

CUADRO I

HISTIOCITOSIS X

GRANULOMA EOSINOFILO OSEO

DATOS CLINICOS

Caso	Sexo	Edad años	Evolución meses	Localización *	Síntomas		
					Dolor	Tumef.	Calor
1	M	12	?	C	?	?	?
2	M	12	2	C	+	+	?
3	F	26	?	M	+	+	?
4	M	23	2	Co	+	+	?
5	M	22	1/2	C	+	+	?
6	M	29	?	MI	+	+	+
7	M	20	?	MI	+	+	+
8	M	9	8	MI	+	+	+
9**	F	12	3	MI	+	+	+
10**	M	10	14	CV	+	0	?
11	M	24	3	C	+	+	0
12	M	9	1	Cl	+	+	+

* C = Cráneo. Co = Costilla. CV = Columna vertebral. MI = Miembros inferiores. M = Mandíbula. Cl. = Clavícula.

** Presentaron además síntomas generales: fiebre, malestar, anorexia.

más de un hueso, la extremidad proximal del fémur y el coxal, con extensa destrucción osteo-articular. Los pacientes con lesión de ti-

bía y fémur presentaron impotencia funcional como síntoma inicial. Solo uno de ellos cuya lesión se situó en 3ª. vértebra dorsal presentó signos de compresión medular por aplastamiento del cuerpo vertebral. El estudio radiológico mostró un defecto óseo único de contornos bien definidos en 8 de los casos. En uno de ellos la lesión era múltiple. No se obtuvo esta información en los restantes. En estos pacientes (Cuadro II), se hizo curetaje de la lesión con fines diagnósticos y dos recibieron además radioterapia. Sólo en uno se sospechó clínicamente granuloma eosinófilo y el diagnóstico presuntivo en los demás fue de condición inflamatoria siete casos y en los cuatro restantes de tumor óseo. El curso evolutivo del proceso se conoció solamente en cuatro y en todos ellos fue hacia la curación, aún el de localización vertebral que tuvo la más larga evolución. El paciente N° 3 regresa 11 años más tarde con cuadro clínico de enfermedad pulmonar; la biopsia muestra fibrosis pulmonar difusa.

Microscópicamente todos estos casos presentan un cuadro semejante. Es una inflamación granulomatosa que muestra generalmente en su región central focos de necrosis tisular infiltrados por leucocitos polinucleares predominantemente eosinófilos (Figura 1). Se observa además abundantes células histiocitarias y en algunos de los casos células gigantes, multinucleadas. Estas sin embargo tienden a ser pequeñas y excepcionalmente pueden adoptar la morfología de las células gigantes de Langhans. Algunos histiocitos muestran citoplasma espumoso y son las células que predominan en lesiones en vías de cicatrización. El cuadro microscópico se altera en lesiones antiguas que evolucionan hacia la curación, cuando se observa proliferación fibroblástica periférica que paulatinamente sustituye los demás elementos de la lesión (Figura 2). El cuadro III muestra en forma tabulada los grados de intensidad que presenta cada uno de estos elementos.

Formas Sistémicas: Este grupo comprende 10 casos, de los cuales 4 fueron estudiados sólo por medio de biopsias y en los restantes se dispone además del estudio post-mortem completo.

Los datos clínicos y de evolución se presentan en forma resumida en el cuadro IV. La distribución según el sexo es semejante a la del grupo anterior, con siete hombres y tres mujeres. Casi todos los casos se observaron en niños de corta edad, lactantes o preescolares; hubo un caso de 18 años y el menor de la serie tenía 10 meses. El tiempo de evolución de la enfermedad fluctuó entre 15 días y 17 meses. El proceso se manifestó en todos por compromiso sistémico, y el cuadro se caracterizó clínicamente por la presencia de

CUADRO II

HISTIOCITOSIS X

GRANULOMA EOSINOFILO OSEO

DIAGNOSTICO CLINICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCION

<i>Caso</i>	<i>Diagnóstico Clínico</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Evolución</i>
1	Osteosarcoma	Curetaje biopsia	Desconocida
2	Osteomielitis	Curetaje biopsia	Mejoría
3	Osteomielitis Fractura	Curetaje biopsia Radioterapia	Mejoría
4	Condroma	Curetaje biopsia	Desconocida
5	Osteomielitis Absceso	Curetaje biopsia	Desconocida
6	Osteomielitis	Curetaje biopsia	Desconocida
7	Osteomielitis Sífilis	Curetaje biopsia	Desconocida
8	Tumor de Ewing	Curetaje biopsia	Desconocida
9	Osteomielitis	Biopsia Inmovilización	Desconocida
10	Mal de Pott	Resección Radioterapia	Mejoría
11	Osteosarcoma	Curetaje biopsia	Desconocida
12	Granuloma Eosinófilo	Curetaje biopsia	Mejoría

fiebre (8/10), malestar general (10/10) y anorexia (7/10). Entre los signos clínicos más constantes se encuentran la presencia de hepatomegalia (9/10) casos, adenopatías múltiples (7/10), erupción cutánea (6/10) y esplenomegalia (3/10). Los elementos de la tríada: lesión ósea craneana, exoftalmos y diabetes insípida, no se observaron en combinación completa; sin embargo, en seis de ellos se presentaron dos elementos combinados así: en tres, lesiones de los huesos del cráneo y diabetes insípida, y en los tres restantes se encontraron lesiones óseas craneanas asociadas a exoftalmos. Como se puede observar la lesión ósea fue la más constante. La presencia de gingivitis se anotó en tres, y la de otitis bilateral en otros tres. Se comprobó lesión cutánea variable en cinco casos, que solo en el paciente 6 correspondió a xantomas múltiples. Datos hema-

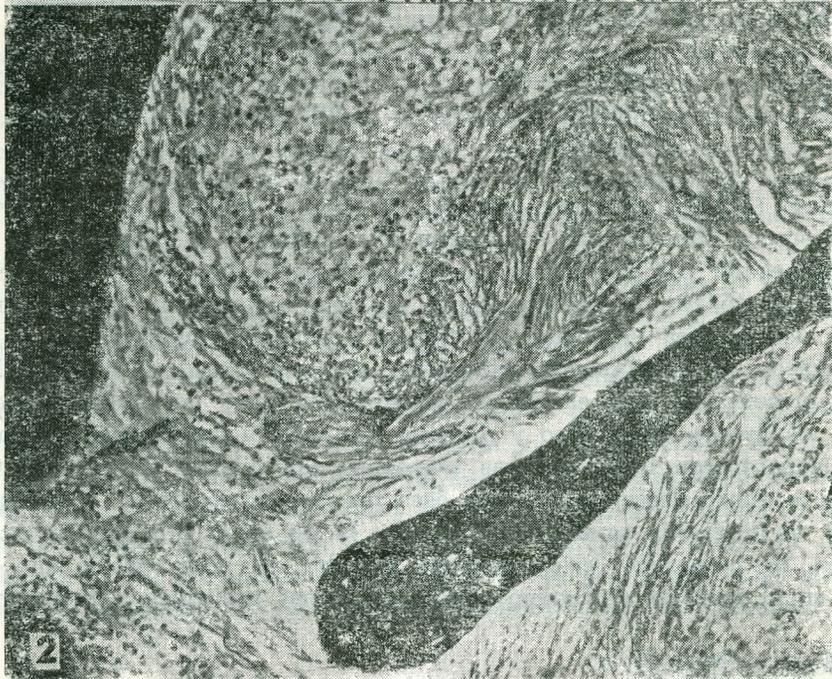
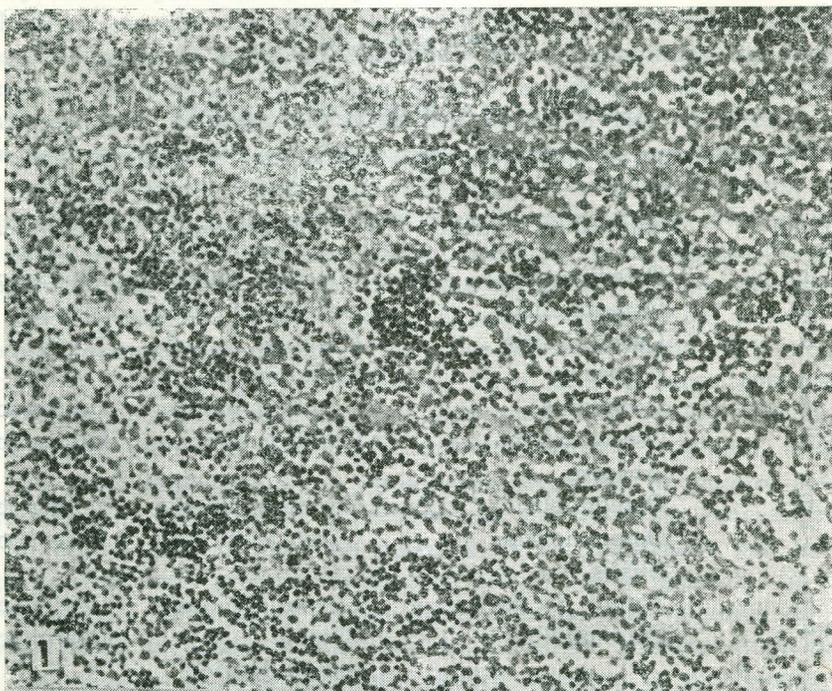


Fig. 1. Granuloma eosinófilo del hueso. Obsérvese el infiltrado denso de leucocitos eosinófilos, a más de notable proliferación histiocitaria. Coloración Hematoxilina-Eosina. 125 x.

Fig. 2. Granuloma eosinófilo del hueso. Nótese en la periferia de la lesión una marcada proliferación de fibroblastos capilares de colágenos; estos hallazgos indican una tendencia espontánea a la cicatrización. Coloración tricrómica de Masson. 125 x.

CUADRO III

HISTIOCITOSIS X

GRANULOMA EOSINFILO OSEO

* *HALLAZGOS MICROSCOPICOS*

Caso	Localización	Neutrófilos	Histiocitos	Eosinófilos	G. Gigantes	G. Espumosas	Necrosis	T. Fibroso
1	Reborde orbit. I	x	xxx	xx	xxx	xxxx	xx	0
2	Frontal I	x	xx	xxx	0	x	x	x
3	Angulo Maxil. D	x	xxx	xxxx	x	xxx	xx	xxx
4	Costilla I	xx	x	x	0	xxxx	xx	xx
5	Occipital	xx	xx	xx	xxx	xxxx	xx	0
6	Trocánter menor	x	xx	xxxx	0	xxx	xx	xxx
7	Tibia I	x	xx	xxx	x	x	0	0
8	Trocánter mayor	xx	x	x	0	xx	0	xx
** 9	Cuello fémur I							
	Coxal - Isquión	xx	xxx	xx	x	xxx	xx	xxx
10	Vértebra D 3	xxx	xxx	xxx	x	xxx	xx	x
11	Frontal D	x	xxx	xxxx	xx	xx	x	xx
12	Clavícula I	x	xxx	xxx	xx	xxx	0	xx

* La frecuencia de los elementos histológicos fue estimada subjetivamente — (0) significa que el elemento no se encontró; (x) escaso; (xxxx) abundante.

** Unico caso con lesiones múltiples.

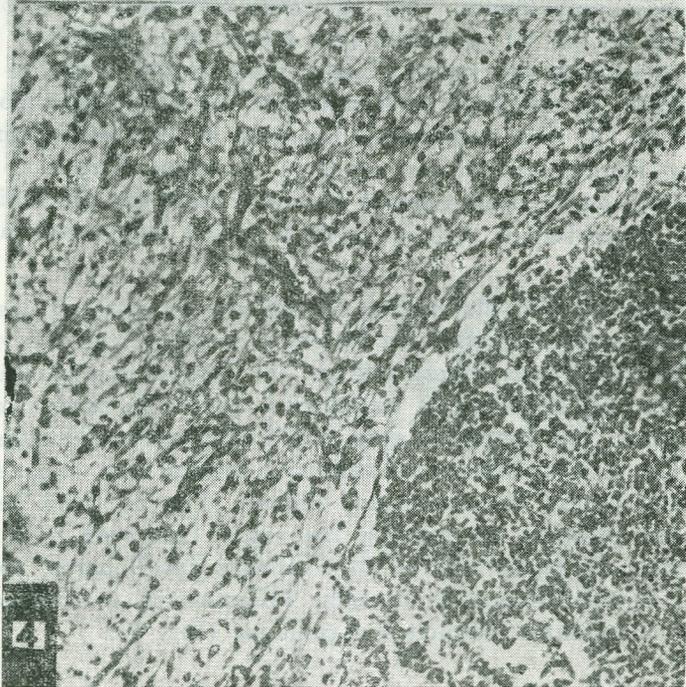
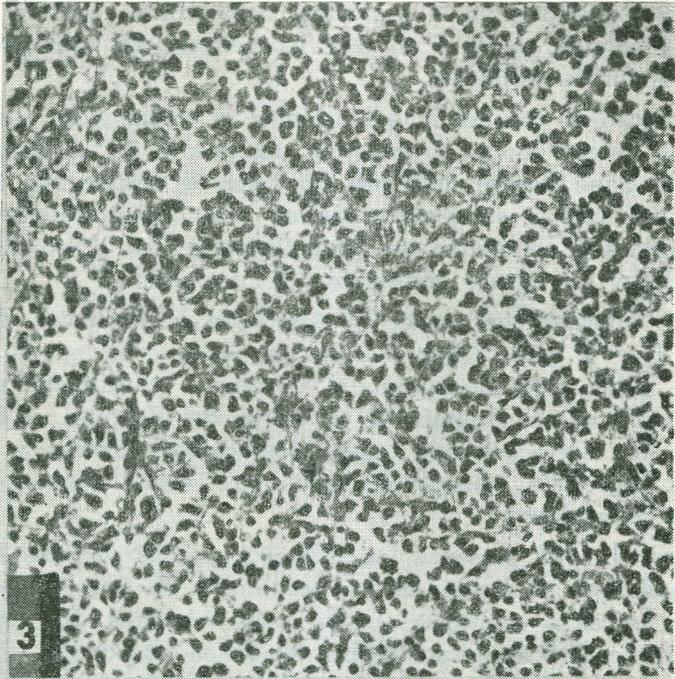
tológicos disponibles en 8 pacientes, demostraron anemia de intensidad variable en todos, y en tres, leucocitosis. En sólo uno se comprobó eosinofilia periférica.

El cuadro V resume la evolución y el tratamiento. De los diez pacientes, nueve fueron tratados y observados en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl. En siete la terapia fue a base de antibióticos varios, complementada en tres con radioterapia y corticosteroides y en cuatro con transfusiones. Uno (Nro. 10) recibió corticoides y un agente alquilante (ciclofosfamida).

Seis enfermos murieron; se desconoce la evolución de los pacientes 1 y 8 pero dadas sus malas condiciones puede suponerse que fue fatal. Dos mejoraron, el número 9 continuaba en buenas condiciones un mes después de su salida del Hospital, y también el décimo, aún bajo control, cuyas alteraciones clínicas y radiológicas han regresado considerablemente seis meses después de instituido el tratamiento.

El cuadro VI presenta los hallazgos en los órganos lesionados. Estos hallazgos se basan en los resultados de seis autopsias y de biopsias únicas o múltiples en los casos restantes. En cinco de los casos se encontró simultáneamente lesión en huesos del cráneo y de otros huesos esqueléticos. Tres pacientes mostraron compromiso aislado; otro (el N° 5) presentó solo compromiso vertebral y el restante (número 4) no mostró lesión ósea. Desde el punto de vista microscópico, el elemento predominante es la proliferación histiocitaria (Fig. 3) con cantidades variables de células espumosas que son muy abundantes en los procesos de larga duración. En algunos casos la lesión ósea muestra necrosis, infiltrado eosinófilo y proliferación fibroblástica, que recuerda la lesión del granuloma eosinófilo (Fig. 4).

Se hizo estudio histológico del hígado en siete de los casos y se encontró lesión significativa en cinco de ellos (casos 2, 4, 5, 6, y 7). Todos mostraron hiperplasia de las células reticulo-endoteliales de Kupffer. Sin embargo, la lesión más notable se observó en los espacios porta, los cuales estaban infiltrados por histiocitos, células vacuoladas y eosinófilos ocasionales y presentaban tapones de bilis y proliferación de canálculos biliares (Fig. 5). Una lesión muy importante presente en tres de los casos (números 5, 6 y 7) es la presencia de lagos biliares en conductos interlobares, con ulceración del epitelio ductal y reacción inflamatoria granulomatosa vecina con abundantes histiocitos vacuolados (Fig. 6).



de inter-
o se com-
los diez
ital Uni-
pase de
ia y cor-
(7) recibid
los pa-
apomarse
n buenas
ambien el
radiológ-
de insti-
estonados.
is y de
co de los
and y de
niam aia
y el ves
de vista
n insti-
nos que
En algu-
lo y pro-
a coñó-
casos y
p. 5, 6 y
totales
n los es-
células
de bi-
n muy
y (7) es
n ulcera-
tas ve-

tológica
idad v
probó a
El
pacient
veritat
antidó
ficcose
corticor
Se
cienter
que fu
condic
decimo
cas ha
tudo a
El
Estos
biopais
casos a
o los p
lago; 6
tant
microsc
citar
con un
nos car
liferaci
lilo (E
No
se esp
7E. To
de Hep
pasos
vencola
lis y p
import
la pres
ción d
cina co

CUADRO IV
HISTIOCITOSIS X
FORMAS SISTEMICAS

DATOS CLINICOS

Caso	Sexo	Edad años	Durac. meses	Fiebre	Ma- lestar	Ano- rexia	Hepato- megalia	Espleno- megalia	Ade- no- patías	Exof- talmo	Lesión cráneo	Dia- betes	Otros
1	M	18	?	?	x	?	?	?	?	0	x	x	Gingivitis
2	M	2	7	?	x	0	x	0	x	x	x	?	Otitis Dermatitis
3	F	2	2	x	x	x	x	x	x	x	x	0	Gingivitis
4	F	3½	8	x	x	x	x	0	x	0	0	x	Dermatitis
5	M	10/12	½	x	x	x	x	x	x	0	0	0	Dermatitis
6	M	2	12	x	x	x	x	0	x	0	x	x	Otitis Dermatitis
7	M	3	3	x	x	x	x	0	0	0	x	x	Gingivitis
8	M	4	12	x	x	x	x	0	x	0	x	0	
9	F	2	6	x	x	x	x	0	x	0	x	0	
10	M	2	17	x	x	0	x	x	x	x	x	0	Otitis Dermatitis

CUADRO V

HISTIOCITOSIS X

FORMAS SISTEMICAS

EVOLUCION Y TRATAMIENTO.

<i>Caso</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Evolución</i>
1	Desconocido	Desconocida
2	Antibióticos Radioterapia	Muerte
3	Corticoides Radioterapia	Muerte
4	Cortisona Antibióticos	Muerte
5	Antibióticos	Muerte
6	Antibióticos	Muerte
7	Antibióticos	Muerte
8	Antibióticos	Desconocida
9	Antibióticos Corticoides	Mejoría
10	Ciclofosfamida Corticoides	Mejoría

El bazo en cinco de los seis casos con autopsia, reveló atrofia de grado variable del tejido linfoideo, proliferación histiocitaria y, algunos focos extensos de necrosis (Fig. 7). Una alteración similar tenían los ganglios linfáticos en seis de siete casos estudiados; es interesante anotar que en uno de ellos (Nro. 2) las lesiones en ganglios linfáticos eran más severas que en el bazo.

También los pulmones de cinco pacientes tenían lesiones francas, caracterizadas por infiltración histiocitaria focal de localización peribronquial; en cuatro, las células más abundantes son de citoplasma espumoso.

En tres enfermos el estudio de la piel demostró infiltración histiocitaria de la dermis; en dos, el tejido linfoide del timo estaba sustituido por histiocitos; en tres hubo infiltrados histiocitarios focales de estómago, colon y páncreas. En otros tres el sistema nervioso central y la hipófisis tenían lesiones infiltrativas.

DISCUSION:

Tal como se mencionó en la introducción este es un grupo de enfermedades de etiología desconocida, nosología inadecuada y de conocimiento incompleto. Según AVIOLI y colaboradores (14), la descripción original fue hecha por HAND en 1893 (15) sobre un paciente con poliuria, exoftalmos y defectos óseos, lesiones que atribuyó a la tuberculosis. Luego SCHULLER (16) y CHRISTIAN (17) hicieron hincapié en la tríada clínica característica. HOLM (18) y colaboradores describieron cuatro fases patológicas que variaban desde una proliferación histiocitaria inicial con infiltrado eosinófilo hasta una fase terminal de fibrosis con etapas intermedias que denominaron xantomatosas.

Por otro lado en observaciones originales, LETTERER (19) y SIWE (5, 20) fijaron los caracteres clínicos y patológicos de la enfermedad que lleva su nombre, analizada más tarde y establecida nosológicamente por ABT y DENENHOLZ (21). Aunque SIWE (5) consideró la posibilidad de que el cuadro por él descrito fuera una forma atípica de enfermedad de Schüller-Christian, ambas entidades se tuvieron como procesos independientes hasta cuando WALLGREN (22) sugirió que son manifestaciones diferentes de un mismo proceso patológico.

Posteriormente LICHTENSTEIN y JAFFE (23, 25) describieron el Granuloma Eosinófilo del hueso, que fue considerado por FARBER (24) y por los mismos LICHTENSTEIN y JAFFE (25) como parte del complejo de enfermedades de Schüller-Christian y Letterer-Siwe. Según lo anotado atrás la mayoría de quienes las han estudiado están acordes en que las tres entidades constituyen fundamentalmente un proceso único cuya característica principal es la proliferación granulomatoide de células retículo-endoteliales. Sin embargo, otros deslindan al granuloma eosinófilo de las histiocitosis generalizadas (2, 3, 4) apoyados en diferencias clínicas y anatómicas. El carácter localizado, a veces latente y espontáneamente curable del granuloma eosinófilo no guarda ninguna semejanza clínica con la enfermedad de Letterer-Siwe, aguda, generalizada, casi siempre fatal.

El estudio de la presente serie indica que las alteraciones morfológicas son básicamente similares tanto en las histiocitosis generalizadas como en la lesión solitaria del hueso. En uno de nuestros casos (Nro. 3) observamos la coexistencia de lesiones microscópicas de granuloma eosinófilo y de histiocitosis generalizada del tipo Letterer Siwe. Aún más, en otro (Nro. 1) encontramos también lesiones óseas

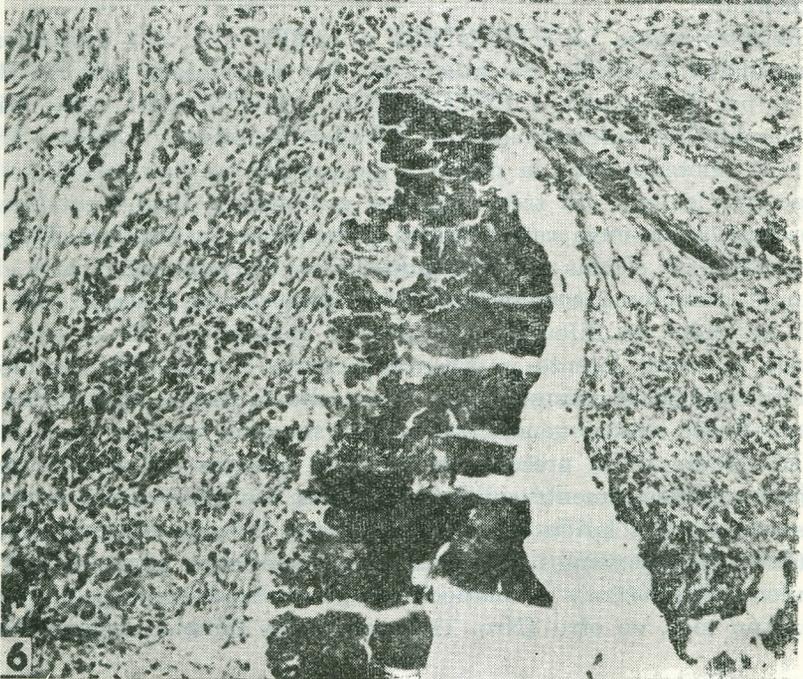
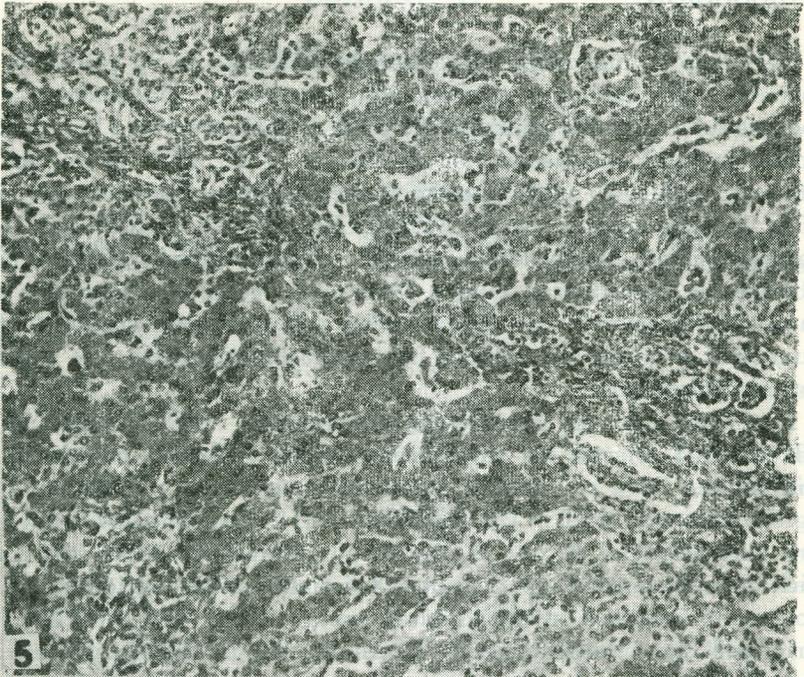


Fig. 5. Histiocitosis sistémicas. Hígado. Nótese el infiltrado de células histiocitarias, fibrosis y proliferación de canaliculos biliares en los espacios porta. Los hepatocitos están preservados. Las células de Kupffer están tumentadas de tamaño y muestran un núcleo prominente.

Coloración hematoxilina-eosina. 250 x.

Fig. 6. Histiocitosis sistémica —Hígado— Observar ulceración del epitelio de un conducto biliar interlobar cuya luz está ocluida por un tapón de bilis y detritos celulares. Hay marcada proliferación histiocitaria, infiltrado mononuclear y fibrosis en la pared del conducto.

Coloración Hematoxilina-eosina. 125 x.

de histiocitosis generalizada y granuloma eosinófilo gingival. Si bien es cierto que en la casuística estudiada por nosotros no hay ningún ejemplo que demuestre la transformación de un Granuloma Eosinófilo inicial hacia una fase generalizada tardía de Histiocitosis, es igualmente evidente que las lesiones de los dos pacientes mencionados (casos Nros. 1 y 3) comprueban una interrelación morfológica entre las formas localizadas y sistémicas del proceso. Por esto creemos que el concepto unitario preconizado por FARBER (24), JAFFE y LICHTENSTEIN (25), NEZELOF y GUIBER (26) y otros (1, 27, 30), es compatible con las observaciones de nuestra serie.

Este análisis nos permite además señalar una estrecha vinculación entre las dos formas sistemáticas de Histiocitosis, las enfermedades de Schüller-Christian y de Letterer-Siwe, cuya afinidad es discutible para algunos (5, 6, 7). Aunque ambas entidades tienen elementos clínicos y patológicos que las distinguen entre sí, es muy importante recalcar que las formas transicionales entre los dos procesos son más frecuentes que las formas puras; así pudimos catalogar como formas puras cinco de los diez casos estudiados; los restantes correspondieron a formas mixtas o transicionales. La existencia de estas últimas es destacada por quienes se han ocupado del tema, (14, 26, 30, 31, 32) y es otra razón más en favor de la concepción unitaria del origen de estas entidades.

El hígado es uno de los órganos que mostraron compromiso más severo en esta serie de histiocitosis sistémica. Aunque el infiltrado histiocitario es semejante al observado en otros órganos, el componente más llamativo es la alteración descrita en los canales biliares, que posiblemente puede conducir a una obstrucción biliar intrahéptica. La lesión fue prominente en tres de los casos estudiados con autopsia; sin embargo sólo en un paciente se observó clínicamente ictericia. Es aún más interesante puesto que parece que su presencia no ha sido anotada en las series publicadas previamente. Solamente la encontramos mencionada en la reciente revisión crítica de LICHTENSTEIN (1), quien sugiere la posibilidad de que evolucione hacia la cirrosis biliar.

La etiología de estos procesos patológicos denominados HISTIOCITOSIS X, según la terminología de LICHTENSTEIN (28), es todavía oscura. Numerosas teorías se han propuesto, sin que hasta el presente se haya confirmado ninguna.

Se ha obtenido recientemente modificación del pronóstico sombrío y mejoras sustanciales en los casos sistémicos con el uso de corticoesteroides (14, 33, 34). Esta terapia fue instituida en tres

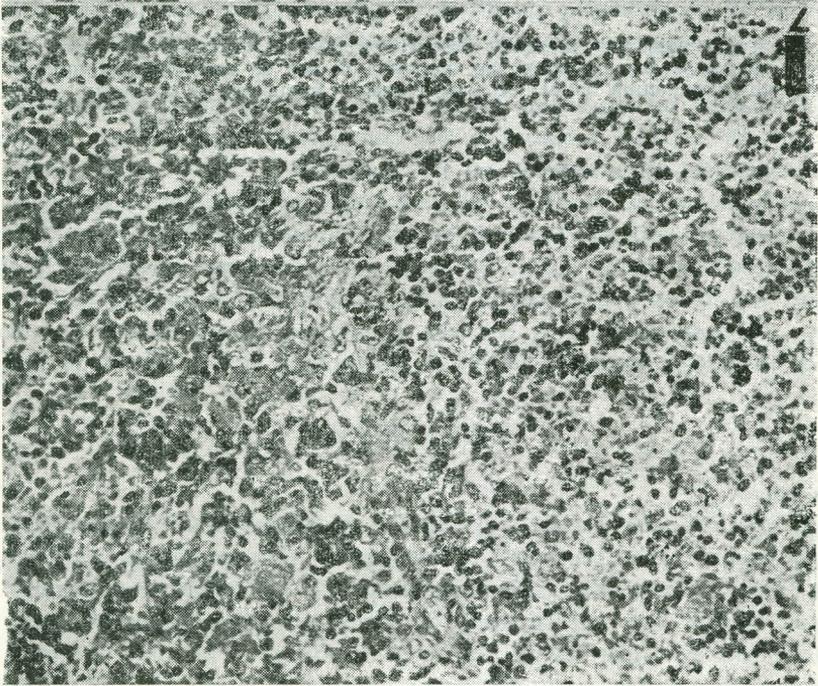
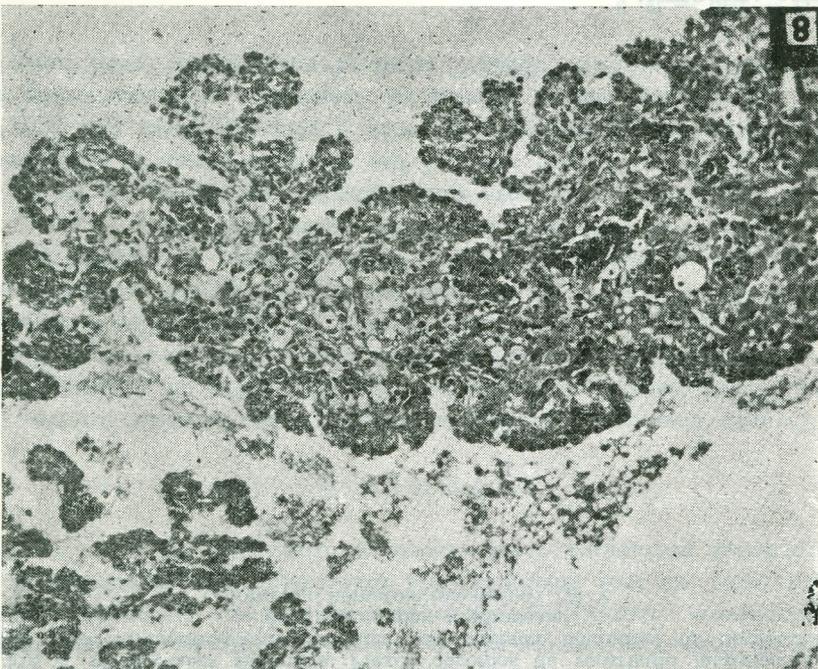


Fig. 7. Histiocitosis sistémica —Bazo— Hay un franco aumento de células retículo histiocitarias en los corpúsculos de Malpighi con reducción notable del elemento linfoide. Coloración hematoxilina-eosina. 250 x.

Fig. 8. Histiocitosis sistémica. Plexos coroides de ventrículo laterales en un caso de histiocitosis sistémica que muestra acúmulos de histiocitosis y de células espumosas.
Coloración hematoxilina-eosina. 125 x.

pacientes de nuestra serie sin lograr detener el curso fatal del proceso, aunque uno de ellos mejoró considerablemente. El más reciente de nuestros casos, de enfermedad de Hand-Schüller-Christian está todavía bajo tratamiento con corticoides y un agente alquilante, la ciclofosfamida, combinación terapéutica recomendada por DAR-GEON (35) y otros (36, 37). Hasta el presente su mejoría ha sido notoria.

RESUMEN

Se presenta estudio Clínico y Patológico de 22 casos de Histiocitosis X observados en el período 1944-1966 de los cuales 10 corresponden a formas sistémicas y 12 al granuloma eosinófilo óseo.

Se destaca en el grupo de casos de granuloma eosinófilo la predominancia en sujetos jóvenes de sexo masculino, y el buen pronóstico después del tratamiento por curetaje; el diagnóstico correcto solo se sospechó clínicamente en un paciente.

En las formas sistémicas se comprueba también su aparición preponderante en niños de sexo masculino y el curso progresivo, fatal de casi todos los casos.

La existencia de formas que participan a la vez de los caracteres de la enfermedad de Letterer-Siwe y de la de Hand-Schüller-Christian, y la coexistencia en un mismo paciente de lesiones propias del granuloma eosinófilo y de reticuloendoteliosis sistémica, permite concluir que las tres entidades son manifestaciones diferentes de un solo proceso patológico, básicamente similar.

SYNOPSIS

Twenty two cases of Histiocytosis X were recorded in the files of the Department of Pathology of the University de Antioquia in a 22 year period. Ten cases of systemic forms (Letterer-Siwe and Hand-Schüller-Christian diseases) and twelve of Eosinophilic Granuloma of Bone were found. In an attempt to establish on this autochthonous material the interrelations between these entities, the pertaining clinical records and pathologic specimens were reviewed.

In agreement with previous reports, we found most of the systemic forms in infancy and of the localized forms in adolescents. Only one of the patients affected with a systemic form (H. Sch. Ch. D.) is alive after eleven months of treatment with corticoids and cyclophosphamids. The "classic" triad of exophthalmos, skull bone de-

fects and diabetes insipidus was not seen complete in any systemic case. We report severe hepatic injuries in three patients with systemic disease. There is one exceptional case of vertebral destruction by eosinophilic granuloma with subsequent spinal cord compression in this series.

Overlapping of histologic features of solitary eosinophilic granuloma and Hand-Schüller-Christian disease and of both systemic forms was observed in this series. These observations lead to the conclusion that the three entities are different forms of one basic pathologic process.

R E F E R E N C I A S :

- 1 Lichtenstein, L. Histiocytosis X. (Eosinophilic granuloma of bone, Letterer Siwe disease and Schüller-Christian disease). *J. Bone Joint Surg.* 46 A: 76-90, 1964.
- 2 Otani, S. & Ehrlich, J. C. Solitary Granuloma of bone simulating primary neoplasm. *Amer. J. Path.* 16: 479-490, 1940.
- 3 Otani, S. A discussion on Eosinophilic granuloma of bone, Letterer Siwe disease and Schüller-Christian disease. *J. Mount Sinai Hosp. N. Y.* 24: 1079-1092, 1957.
- 4 Ackerman, L. V. & Spjut, H. J. Tumors of bone and cartilage. Washington. Armed Forces Institute of Pathology, 1962. Fasc 4, Section II P. 281.
- 5 Siwe, E. The reticulo-endotheliosis in children. *Advances Pediat.* 4: 117, 1949.
- 6 Mermann, A. C. & Dargeon, H. W. The Management of certain Nonlipid Reticulo-endotheliosis. *Cancer S:* 112-122, 1955.
- 7 Stowens, D. "Pediatric Pathology" Baltimore, The Williams & Wilkins, 1966, p. 116-117 y 552-555.
- 8 Thannhauser, S. J. Xanthomatoceses. *J. Mount Sinai Hosp. N. Y.* 17: 79-97, 1950.
- 9 Calle Restrepo, J. Xantomatosis. *Anot. Pediátricas (Medellín)* 1: 403-415, 1955.
- 10 Olaya, M. La enfermedad de Hand-Schüller-Christian. *Hospital. Revista Médica de Santander* 3: 61-90, 1953.
- 11 Nascimbene, G., Marino, A. A propósito de un caso de Lipoidosis. *Rev. Med. y Cir. (Soc. Médico-Quirúrgica del Atlántico)* 16: 12-28, 1949.
- 12 Potter, E. L. "Pathology of the Fetus and the Infant" Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc. 1961, p. 150.
- 13 Cathala J., Auzépy, P., Hervé, J. Un caso de Granuloma Eosinophilique de l'Os chez un nourrisson de dix mois. *Arch. Franc. Pediat.* 9: 428-431, 1952.
- 14 Avioli, L. V. Laserschn J. T. and Loprosti, J. M. Histiocytosis X. (Schüller-Christian Disease). A clinic pathological survey, Review of 10 patients and the results of Prednisone therapy. *Medicine* 42: 119-147, 1963.
- 15 Hand, A. Jr. Polyria and Tuberculosis. *Arch. Pediat.* 10: 673-675, 1893. (citado por Oberman, 29 y por Avioli y colaboradores, 14).
- 16 Schüller, A. Ueber eigenartige Schadeldefekte im Jugendalter. *Fortschr ad Geb. d. Röntgenstrahlen* 23: 12, 1915. (Citado por Oberman, 29 y por Avioli y colaboradores, 14).
- 17 Christian, H. A. Defects in membranous bones, exophthalmos and Diabetes Insipidus; an unusual syndrome of dyspituitarism. *Med. Clin. N. Amer.* 3: 849-871, 1920. (Citado por Avioli y colaboradores, 14).
- 18 Holm J. E. Teilum, G. and Christensen, E. Eosinophilic granuloma of bone, Schüller-Christian Disease. *Acta Med. Scand* 118: 292, 1944.
- 19 Letterer, E. Aleukämische Retikulose. Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Reticuloendothelialapparates. *Frankfurt Ztschr. f. Path.* 30: 377-394, 1924. (Citado por Lichtenstein, 23).

- 20 Siwe, S. Die Retikuloendotheliose ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. Ztschr. f. Kinderh. 55: 212-247, 1933.
- 21 Ab, A. F. & Deneholz, E. J. Letterer-Siwe 's disease; splenohepatomegaly associated with widespread hyperplasia of nonlipoid storing macrophages; discussion of so called reticulo-endothelioses. Amer. J. Dis. Child. 51: 499-522, 1936.
- 22 Wallgren, A. Systemic reticuloendothelial granuloma; non lipid reticuloendotheliosis and Schüller-Christian disease. Amer. J. Dis. Child. 60: 471-500, 1940.
- 23 Lichtenstein, L. & Jaffe, H. L. Eosinophilic granuloma of bone, with report of a case. Amer. J. Path. 16: 595-604, 1940.
- 24 Farber, S. The nature of "Solitary or eosinophilie granuloma" of bone. (Abstract). Amer. J. Path. 17: 625-629, 1941.
- 25 Jaffe, H. L. & Lichtenstein, L. Eosinophilic granuloma of bone. Arch. Path. 37: 99-118, 1944.
- 26 Nezelof, Ch. Guibert, C. L'Histiocytose X. Nosologie et Pronostic. Arch. Franc. Pediat. 20: 1063-1103, 1963.
- 27 Freud, P. Evolution of systemic reticuloendotheliosis in childhood. J. Pediat. 38: 744-769, 1951.
- 28 Lichtstein, L. Histiocytosis X. Arch. Path. 56: 84-102, 1953.
- 29 Oberman, H. A. Idiopathic Histiocytosis. A clinicopathologic study of 40 cases and review of the literature on Eosinophilie granuloma of bone, Hand-Schüller-Christian disease and letterer-Siwe disease. Pediatrics 28: 307-327, 1961.
- 30 Dennis, J. W. & Rosahn, P. D. The primary reticuloendothelial granulomas with report of atypical case of Letterer-Siwe's disease. Amer. J. Path. 27: 627-653, 1951.
- 31 Bateon, R., Shapiro, J. Christie, A. & Riley, H. D. Acute Nonlipid disseminated reticuloendotheliosis. Amer. J. Dis. Child. 90: 323-343, 1955.
- 32 Williams, J. R., Pischotte W. O., Sammons, B. P. & Sokoloff, M. F. Pulmonary and Osseous Eosinophilic Granuloma, Report of a case. New Eng. J. Med. 257: 1082-1084, 1957.
- 33 Avery, M. E., McAfee, J. G. & Guild, H. G. The course and prognosis of reticuloendotheliosis (Eosinophilic granuloma Schüller-Christian Disease and Letterer-Siwe Disease). A Study of 40 cases. Amer. J. Med. 22: 636-652, 1957.
- 34 Lahey, M. E. Prognosis in Reticuloendotheliosis in children. J. Pediat. 60: 664-671, 1962.
- 35 Dargeon, H. W. "Tumors of hildhood", New York, Hoeber, 1960, p. 412-446.
- 36 Yi-Yung, D. The Reticuloendotheliosis, en Gellis, S. S. y Kagan, M. M. "Current Pediatric Therapy" Philadelphia, E. B. Saunders Company, 1964, p. 352.
- 37 Murphy, M. L. Chemotherapy of Neoplastic Diseases, en Shirkey, H. C. "Pediatric Therapy", St. Louis, 1964, p. 679.

ACTIVIDAD ANTIVACTERIANA "IN VITRO" DE QUIMIO-ANTIBIOTICOS FRENTE A CEPAS DE PROTEUS, ESTAFILOCOCOS Y PSEUDOMONAS AERUGINOSA +

DR. HERNANDO ROCHA POSADA (**)
SRTA. CECILIA OTALORA (***)

INTRODUCCION

Desde la iniciación de la era de los quimio-terápicos, y más aún desde la aparición de los antibióticos, el tratamiento de las enfermedades infecciosas se ha modificado substancialmente reduciéndose la morbilidad y mortalidad en forma sorprendente. Pero también se han venido observando modificaciones en la ecología bacteriana como consecuencia del amplio e indiscriminado uso de los mismos. En razón de ello, se han observado migraciones curiosas de ciertas cepas bacterianas, sobre infecciones antes poco comunes y lo que es más importante, variación en la susceptibilidad a los quimio-antibióticos, con aparición de variantes resistentes cada vez más numerosas.

Si bien es cierto que en las pruebas de sensibilidad "in vitro" no se toman en cuenta los muchos factores que operan "In Vivo", no deja de

(*) Trabajo realizado en la Unidad de Patología Infecciosa de la Sección de Medicina. U. N. Hosp. San Juan de Dios de Bogotá, con "GRANT" de los Laboratorios Schering Corporation.

(**) Instructor Asociado de Medicina. Director de la Unidad de Patología Infecciosa.

(***) Técnica Bacterióloga. Sección de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

ser cierto también que una juiciosa interpretación de las mismas es de gran ayuda en la selección de la droga a administrar en determinada situación clínica con lo cual, sin duda, es posible hacer más efectivo el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

Se han escogido para esta investigación cepas de Estafilococo, Proteus y Pseudomonas aeruginosa, por ser estas bacterias, especialmente las dos primeras, las causantes de un buen número de procesos infecciosos localizados o sistémicos y por haberse constituido, junto con la última, en los "PATOGENOS PROBLEMAS" de la práctica diaria.

MATERIALES Y METODOS

Fueron estudiadas un total de 250 cepas bacterianas, las cuales se aislaron de orina, esputo, material de empiemas, piodermis, osteomielitis y materia fecal. Debidamente identificadas por métodos bioquímicos las Gram negativas (8) y comprobada la patogenicidad del Estafilococo por pruebas de coagulasa y fermentación de la manita, fueron sometidas a la acción de numerosas sustancias químio-antibióticas, utilizando la técnica de las diluciones seriadas en medio líquido (13).

Como medio de cultivo se utilizó el agua peptonada al 2%, adicionada de glucosa al 1%, con rojo fenol como indicador y un pH final de 7.0. Al primer tubo de una serie, conteniendo 1 ml. del medio descrito, se adicionó 1 cc. de la solución antibiótica en cuestión; la concentración fue entonces en el primer tubo de 1.000, - 1.600 u 800 mcg. por cc., según la sustancia; a partir de dicho tubo se hicieron pases de 1 ml. hasta el 10°, desechándose el centímetro final. Se obtuvo así concentraciones del antibiótico que oscilaban entre 500 y 0.95 mcg. por ml. (Nitrofurantoína Sódica, Tetraciclina, Metaciclina, Oleandomicina, Cloranfenicol-Succinato y Cloranfenicol MK, Novobiocina, Kanamicina, Cefalotina, Oxitetraciclina, Novobiocina más Tetraciclina), entre 400 y 0.75 mcg. por cc. (Gentamicina, Colimicina) y entre 1600 y 1.56 mcg por cc. (Triplesulfa: Sulfadiazina - Sulfametazina y Sulfamerazina).

A esta mezcla se le agregó una gota del cultivo del germen en caldo ordinario incubado durante 18 a 24 horas y diluido al 1.100, de manera que el número de gérmenes en el momento de la siembra oscilaba entre 10^5 y 5×10^5 por cc. (18). A un tubo sin antibiótico se le adicionó una gota del cultivo para controlar el crecimiento bacteriano.

Finalmente, las series de tubos fueron incubadas en la estufa a 37 grados durante 18 a 24 horas, procediéndose luego a la lectura para

determinar la Concentración Inhibitoria Mínima (C.I.M.), la cual estaba dada por la cantidad antibiótica existente en el último tubo que no mostró acidificación del medio o turbidez luego de la agitación.

Las cepas estudiadas ascendieron a 250, discriminadas como sigue: 131 (52.4%) de *Proteus*, aisladas del esputo, orina, materia fecal, abscesos, heridas quirúrgicas, otitis supurada, endometritis supurada, etc. Las especies identificadas fueron 82 de *P. mirabilis* (62.5%), 28 de *P. vulgaris* (21.3%), 11 de *P. morgani* (8.3%), y 10 de *P. rettgeri* (7.5%). Las cepas de Estafilococo, en total 89 (35.6%), se aislaron del esputo, osteomielitis, abscesos, otitis supurada, heridas quirúrgicas infectadas, conjuntivitis purulenta, etc. Finalmente, las de *Pseudomonas aeruginosa* ascendieron a 30 (12.0%), las cuales se aislaron del esputo, sangre, materia fecal, pus de peritonitis, piodermis, quemaduras infectadas, orina, etc.

Todas fueron puestas frente a 11 antibióticos y a los dos quimioterápicos exceptuando unos pocos casos en los cuales, por escasez mo-

CUADRO N° I

CIFRAS TOTALES Y PARCIALES DE ANTIBIOGRAMAS PRACTICADOS A CEPAS DE PROTEUS, ESTAFILOCOCO Y PSEUDOMONAS AERUGINOSA

ANTIBIOTICO	PROTEUS. N° DE CEPAS: 131				N° de Cepas	Estafil. N. de Cep.	P. Aerug. N. de Cep.	T. Cepas Estud.
	Mirab.	Vulg.	Morg.	Rett.				
Gentamicina	82	28	11	10	131	89	30	250
Metaciclina	75	22	11	8	116	83	29	228
Cloranfenicol								
(succinato)	82	28	11	10	131	89	30	250
Cloranfenicol (MK)	52	12	8	7	79	49	15	134
Kanamicina	82	28	11	10	131	89	30	250
Tetraciclina	75	22	11	9	117	83	29	229
Novobiocina	45	12	8	7	72	45	16	133
Oxitetraciclina	82	28	9	10	129	89	29	247
Oleandomicina	79	22	11	9	117	84	29	230
Tet. + Oleand.	79	28	11	10	128	86	30	244
Cefalotina	82	28	11	10	131	89	30	250
Colimicina	81	28	11	10	130	89	30	249
Triple sulfas (*)	81	28	11	10	130	83	30	243
Nitrofurantoina Sod.	75	22	11	9	117	84	29	230

(*) Sulfadiazina - Sulfametazina - Sulfamerazina.

ser cierto también que una juiciosa interpretación de las mismas es de gran ayuda en la selección de la droga a administrar en determinada situación clínica con lo cual, sin duda, es posible hacer más efectivo el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

Se han escogido para esta investigación cepas de Estafilococo, Proteus y Pseudomonas aeruginosa, por ser estas bacterias, especialmente las dos primeras, las causantes de un buen número de procesos infecciosos localizados o sistémicos y por haberse constituido, junto con la última, en los "PATOGENOS PROBLEMAS" de la práctica diaria.

MATERIALES Y METODOS

Fueron estudiadas un total de 250 cepas bacterianas, las cuales se aislaron de orina, esputo, material de empiemas, piodermis, osteomielitis y materia fecal. Debidamente identificadas por métodos bioquímicos las Gram negativas (8) y comprobada la patogenicidad del Estafilococo por pruebas de coagulasa y fermentación de la manita, fueron sometidas a la acción de numerosas sustancias quimio-antibióticas, utilizando la técnica de las diluciones seriadas en medio líquido (13).

Como medio de cultivo se utilizó el agua peptonada al 2%, adicionada de glucosa al 1%, con rojo fenol como indicador y un pH final de 7.0. Al primer tubo de una serie, conteniendo 1 ml. del medio descrito, se adicionó 1 cc. de la solución antibiótica en cuestión; la concentración fue entonces en el primer tubo de 1.000, - 1.600 u 800 mcg. por cc., según la sustancia; a partir de dicho tubo se hicieron pases de 1 ml. hasta el 10°, desechándose el centímetro final. Se obtuvo así concentraciones del antibiótico que oscilaban entre 500 y 0.95 mcg. por ml. (Nitrofurantoína Sódica, Tetraciclina, Metaciclina, Oleandomicina, Cloranfenicol-Succinato y Cloranfenicol MK, Novobiocina, Kanamicina, Cefalotina, Oxitetraciclina, Novobiocina más Tetraciclina), entre 400 y 0.75 mcg. por cc. (Gentamicina, Colimicina) y entre 1600 y 1.56 mcg por cc. (Triplesulfa: Sulfadiazina - Sulfametazina y Sulfamerazina).

A esta mezcla se le agregó una gota del cultivo del germen en caldo ordinario incubado durante 18 a 24 horas y diluido al 1.100, de manera que el número de gérmenes en el momento de la siembra oscilaba entre 10^5 y 5×10^5 por cc. (18). A un tubo sin antibiótico se le adicionó una gota del cultivo para controlar el crecimiento bacteriano.

Finalmente, las series de tubos fueron incubadas en la estufa a 37 grados durante 18 a 24 horas, procediéndose luego a la lectura para

determinar la Concentración Inhibitoria Mínima (C.I.M.), la cual estaba dada por la cantidad antibiótica existente en el último tubo que no mostró acidificación del medio o turbidez luego de la agitación.

Las cepas estudiadas ascendieron a 250, discriminadas como sigue: 131 (52.4%) de *Proteus*, aisladas del esputo, orina, materia fecal, abscesos, heridas quirúrgicas, otitis supurada, endometritis supurada, etc. Las especies identificadas fueron 82 de *P. mirabilis* (62.5%), 28 de *P. vulgaris* (21.3%), 11 de *P. morganii* (8.3%), y 10 de *P. rettgeri* (7.5%). Las cepas de *Estafilococo*, en total 89 (35.6%), se aislaron del esputo, osteomielitis, abscesos, otitis supurada, heridas quirúrgicas infectadas, conjuntivitis purulenta, etc. Finalmente, las de *Pseudomonas aeruginosa* ascendieron a 30 (12.0%), las cuales se aislaron del esputo, sangre, materia fecal, pus de peritonitis, piodermatitis, quemaduras infectadas, orina, etc.

Todas fueron puestas frente a 11 antibióticos y a los dos quimioterápicos exceptuando unos pocos casos en los cuales, por escasez mo-

CUADRO Nº I

CIFRAS TOTALES Y PARCIALES DE ANTIBIOGRAMAS PRACTICADOS A CEPAS DE PROTEUS, ESTAFILOCOCO Y PSEUDOMONAS AERUGINOSA

ANTIBIOTICO	PROTEUS. Nº DE CEPAS: 131				Nº de Cepas	Estafil. N. de Cep.	P. Aerug. N. de Cep.	T. Cepas Estud.
	Mirab.	Vulg.	Morg.	Rett.				
Gentamicina	82	28	11	10	131	89	30	250
Metaciclina	75	22	11	8	116	83	29	228
Cloranfenicol								
(succinato)	82	28	11	10	131	89	30	250
Cloranfenicol (MK)	52	12	8	7	79	49	15	134
Kanamicina	82	28	11	10	131	89	30	250
Tetraciclina	75	22	11	9	117	83	29	229
Novobiocina	45	12	8	7	72	45	16	133
Oxitetraciclina	82	28	9	10	129	89	29	247
Oleandomicina	79	22	11	9	117	84	29	230
Tet. + Oleand.	79	28	11	10	128	86	30	244
Cefalotina	82	28	11	10	131	89	30	250
Colimicina	81	28	11	10	130	89	30	249
Triple sulfas (*)	81	28	11	10	130	83	30	243
Nitrofurantoína Sod.	75	22	11	9	117	84	29	230

(*) Sulfadiazina - Sulfametazina - Sulfamerazina.

mentánea de materia prima, se hizo imposible su realización. En el cuadro N^o I están consignados los datos estadísticos totales y parciales de los antibiogramas practicados a cada una de las cepas.

RESULTADOS

En total se realizaron 3.167 pruebas de sensibilidad con las 250 cepas, las cuales mostraron a la Gentamicina, a la Kanamicina y a la Nitrofurantoína sódica, como las drogas de mayor actividad antibacteriana frente a los tres tipos de gérmenes. En particular, la Gentamicina se mostró uniformemente efectiva frente a las cepas de *Proteus* y de *Estafilococo* y, lo que es más interesante, frente al 90% de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

La Kanamicina igualmente demostró un excelente poder antibacteriano ante el *Estafilococo* y la *P. aeruginosa*, siendo ligeramente más bajo el porcentaje de inhibición de cepas de *Proteus* (Cuadro N^o V). La Nitrofurantoína sódica fue también excelente, especialmente frente al *Estafilococo*, así como también ante el *Proteus*. No ocurrió lo mismo con la *Pseudomonas aeruginosa*, cepa ésta que presentó un 65.5% de resistencia al quimio-terápico. Las sustancias restantes utilizadas mostraron porcentajes variables de actividad, pero muy distantes de los obtenidos con las anteriormente mencionadas.

El *Estafilococo* fue el germen más susceptible, demostrando sólo elevada resistencia a la asociación de tres compuestos sulfamídicos, Succinato de Clorafenicol, Clorafenicol y Colimicina. Escasa resistencia presentó a la Metaciclina, Tetraciclina, Tetraciclina más Oleanomicina y Cafalotina. La Novobiocina, la Oxitetraciclina y la Oleanomicina se mostraron inefectivas entre el 20 y 35%. A la Nitrofurantoína sódica sólo fueron resistentes el 1.1% de las cepas estudiadas, a la Gentamicina, el 6.8% y a la Kanamicina el 7.8%. En promedio, la resistencia del *Estafilococo* a los 14 quimio-antibióticos utilizados fue del 28.5%.

La resistencia del *Proteus* a la Nitrofurantoína sódica y a la Kanamicina fue del 3.4% y 12.2% respectivamente. La Gentamicina también demostró excelente actividad antibacteriana frente a éste germen: de las 131 cepas estudiadas, el 96.2% fueron inhibidas por concentraciones de 3.1 Mcg. por cc. (Cuadros II y III); sólo el 1.5% de las mismas se mostró resistente con concentraciones de 400 mcg. del antibiótico por Ml. El Coranfenicol y la Tetraciclina sólo fueron efectivas en el 48% aproximadamente. Los restantes antibióticos y la asociación sulfamídica revelaron porcentajes de actividad inferiores al 27%.

CUADRO Nº II

INHIBICION DE BACTERIAS DEL GENERO PROTEUS POR CONCENTRACIONES PROGRESIVAS DE GENTAMICINA

MICRO-ORGANISMO	Total de Cepas	NUMERO DE CEPAS INHIBIDAS POR CONCENTRACIONES DE GENTAMICINA (Mcg. x Ml) de:										Resistentes a 400 Mcg.	Cepas inhibidas x 3.1 Mcg. x cc. %
		0.75	1.50	3.1	6.2	12.5	25	50	100	200	400		
Proteus:													
Rettgeri	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	—	100%
Morganii	11	10	11	11	11	11	11	11	11	11	11	—	100%
Vulgaris	28	24	25	26	26	26	26	26	26	26	26	2	92.8%
Mirabilis	82	79	79	79	81	81	81	81	81	82	82	—	96.3%
T o t a l	131	122	125	126	128	128	128	128	128	129	129	2	96.2%
Por ciento del Total		93.1	95.4	92.2	97.7	97.7	97.7	97.7	97.7	98.4	98.4	1.5	

BIBLIOTECA MEDICA
 Universidad de Antioquia
 28 MAYO 1985

5 8 4 4 1 0 1 9 8 2

CUADRO Nº III

INHIBICION DE CEPAS DE PROTEUS, ESTAFILOCOCO Y P. AERUGINOSA
POR CONCENTRACIONES PROGRESIVAS DE GENTAMICINA

MICRO-ORGANISMO	Total de Cepas	NUMERO DE CEPAS INHIBIDAS POR CONCENTRACIONES DE GENTAMICINA (Mcg. x Ml.) de:										Resistentes a 400 Mcg.	Cepas inhibidas x 3.1 Mcg. x cc.	
		0.75	1.50	3.1	6.2	12.5	25	50	100	200	400			
Proteus	131	122	125	126	128	128	128	128	128	128	129	129	2	96.2%
Estafilococo	89	82	82	83	87	88	88	88	88	88	89	89	—	93.2%
P. Aeruginosa	30	24	27	27	30	30	30	30	30	30	30	30	—	90.0%
T o t a l	250	228	234	236	245	246	246	246	246	246	248	248	—	94.4%
Por ciento del T.	—	91.2	93.6	94.4	98.0	98.4	98.4	98.4	98.4	99.2	99.2	99.2	0.8%	—

CUADRO N° IV

POR CIENTO DE RESISTENCIA DE 131 CEPAS DE PROTEUS A DIVERSOS QUIMIO-ANTIBIOTICOS

ANTIBIOTICO	P. MIRAB.	P. VULG.	P. MORG.	P. RETT.
Gentamicina	2,4	7,1	9	0
Nitrofurantoína Sod.	1,3	9,0	10	0
Kanamicina	13,4	17,8	0	0
Tetraciclina	49,3	59,1	72,8	33,3
Cloranfenicol (MK)	55,8	58,3	75,0	71,5
Oxitetraciclina	86,6	89,2	55,5	90,0
Cefalotina	62,1	96,4	81,9	80,0
Metaciclina	82,7	77,2	81,9	87,5
Tet* Oleand.	93,7	92,9	81,9	100
Cloranfenicol (succinato)	97,5	92,8	90,0	100
Colimicina	97,6	92,8	90,0	100
Novobiocina	93,4	100	87,5	100
Oleandomicina	100	95,5	100	100
Triple sulfas *	100	100	100	100

* Sulfadiazina - Sulfametazina - Sulfamerazina.

Analizando las cifras de resistencia observadas por todas las especies de *Proteus* ante las 14 sustancias empleadas se puede concluir que el *proteus morgani* y el *mirabilis* fueron las menos resistentes, siguiéndole luego el *P. reegerii* y finalmente el *P. vulgaris*. El promedio de resistencia de éste germen ascendió al 67.3%.

Si exceptuamos a la Gentamicina y a la Kanamicina, todas las demás drogas mostraron una muy escasa actividad frente a la *Pseudomonas aeruginosa*. La Gentamicina inhibió el 90% de las cepas bacterianas con una concentración de 3.1 mcg. por ml. Igual porcentaje de inhibición fue conseguido con la Kanamicina (Cuadro N° III). El promedio de resistencia de esta bacteria a las 14 sustancias utilizadas fue del 78.8%. Finalmente, queremos destacar como significativa la diferencia de actividad de dos compuestos de Cloranfenicol (Cuadro V), los cuales además no se mostraron efectivos, en general, frente a las bacterias estudiadas.

COMENTARIOS

La aparición de resistencia bacteriana es, obviamente, el obstáculo más importante al beneficio terapéutico de los antibióticos y quimioterápicos. Ha llegado a ser tarea del personal del laboratorio el asegurar una rápida y exacta prueba de sensibilidad a los principales agentes patógenos. De que ello se cumpla satisfactoriamente y de que las pruebas sean correctamente interpretadas y usadas, depende el que la aparición de resistencia bacteriana quede relegada a un plano secundario y los pacientes logren un mayor beneficio terapéutico con las drogas prescrita. Estos test de susceptibilidad han adquirido especial importancia, en tratándose de gérmenes Gram negativos (24), los cuales, en la actualidad, son causantes de un alarmante número de infecciones sistémicas, en donde la terapia antibacteriana por lo general es insatisfactoria. Sin que ello sea definitivo, es posible admitir

CUADRO N° V

POR CIENTO DE RESISTENCIA DE 250 CEPAS BACTERIANAS DE PROTEUS, ESTAFILOCOCO Y PSEUDOMAS AERUGINOSA A DIVERSOS QUIMIO-ANTIBIOTICOS.

ANTIBIOTICO	PROTEUS		ESTAFILOCOCO		P. AERUGINOSA	
	Nº Cepas	Resist %	Nº Cepas	Resist. %	Nº Cepas	Resist. %
Gentamicina	131	3.8	89	6.8	30	10
Kanamicina	131	12.2	89	7.8	30	10
Nitrofurantoina Sod.	117	3.4	84	1.1	29	65.5
Metaciclina	116	81.8	83	13.2	29	75.9
Cefalotina	131	71.7	89	20.2	30	100
Cloranfenicol (MK)	79	51.8	49	42.8	15	100
Tetraciclina	117	52.5	83	14.4	29	96.5
Colimicina	130	97.2	89	43.8	30	56.6
Tet. * Oleand.	128	93.0	86	17.4	30	93.3
Oxitetraciclina	129	85.3	89	34.9	29	86.3
Novobiocina	72	94.5	45	33.3	16	100
Oleandomicina	117	99.2	84	29.7	29	100
Cloranfenicol (succinato)	131	96.2	89	61.7	30	100
Triple sulfas *	130	100	83	72.4	30	100

* Sulfadiazina - Sulfametazina - Sulfamerazina.

que el antibiograma es el único procedimiento racional que permite preveer cuál es la respuesta del agente infeccioso.

Nuestra experiencia puede permitir la impresión de que existe una escasa resistencia del Estafilococo a los quimio-antibióticos disponibles en la actualidad. Esto es lo que ocurre In Vitro, mas no es lo que observamos comúnmente en la práctica clínica, en donde la erradicación de una infección estafilocócica es en extremo difícil. Esta excelente sensibilidad "In Vitro" es debida, creemos, al haber utilizado una buena porción de sustancias con actividad específica frente a esta bacteria como son la Gentamicina (3-4-5), la Metaciclina (21) la Kanamicina 1-2-6-7-10-11-12-14-15-16-17-25-26), la Oleandomicina, la Cefalotina, la Nitrofurantoína sódica y la Novobiocina (19-23). Los demás compuestos si bien no tiene acción electiva frente a la bacteria, sí la abarcan dentro de su espectro, exceptuando la Colimicina.

Frente a estas cepas de Estafilococo, ha sido la Nitrofurantoína sódica la que ha presentado un mayor poder antibacteriano, resultando nuestras cifras superiores a las reportadas por otros autores, los cuales refieren su efectividad cercana al 90% (por el método del disco). Con el Cloranfenicol nuestros hallazgos difieren también fundamentalmente de los reportados en otras partes del mundo. Es así como le asignan una actividad antibacteriana "In Vitro" que va del 85 al 90%, mientras que en nuestro estudio sólo llegó al 57.2%. De acuerdo con esta experiencia, la Nitrofurantoína sódica, con un escaso porcentaje del 1.1% de resistencia, la Gentamicina el 6.8% y la Kanamicina con el 7.8% son las drogas de elección frente al Estafilococo.

Es interesante anotar que los mismos quimio-antibióticos que demostraron efectividad similar ante el Estafilococo, fueron efectivos frente al Proteus, especialmente la Gentamicina y la Nitrofurantoína sódica. El poder antibacteriano de las demás sustancias, exceptuando la Oleandomicina, Colimicina y triple sulfas, que tienen acción sobre esta bacteria, es decididamente pobre.

La bacteria menos sensible fue la Pseudomonas aeruginosa, como era de suponer. Siempre se ha reconocido en ella poca sensibilidad a los quimio-antibióticos, como consecuencia de la selección de mutantes resistentes que se presentan en el curso del tratamiento. También estamos habituados a reconocer en las Polimixinas (9-20-22-27) a las mejores sustancias frente a la bacteria. Ello es debido a que el umbral de mutación frente a la Polimixina B es muy elevado y prácticamente puede afirmarse que no se han producido capas resistentes a este antibiótico. Recientemente se ha comprobado un positivo efecto

antibacteriano en la Colimicina (4), droga ésta que presenta grandes semejanzas con las Polimixinas, especialmente la B, con la ventaja de ser menos tóxica y de precisar una concentración de 5 a 20 veces menor para lograr un efecto bacteriostático y de 2.5 a 10 veces menor para lograr un efecto bactericida "In Vitro". También la Nitrofurantoina sódica, en algunos estudios, ha llegado a mostrar efectividad en cerca del 70% de los casos.

Si bien no hemos utilizado la Polimixina B, es fácil apreciar que las drogas de elección, aún superando ampliamente a la Colimicina, son la Gentamicina y la Kanamicina. La susceptibilidad al Cloranfenicol y a la Nitrofurantoina sódica referidas, que oscilan entre el 65 y 75%, son decididamente opuestas a nuestros hallazgos que son del 0% y del 34.5% respectivamente. La Colimicina tampoco se mostró tan efectiva como lo refieren otros investigadores, ya que sólo el 43.4% de las 30 cepas estudiadas fueron susceptibles; ante las demás sustancias se observó un elevadísimo porcentaje de resistencia. Esta, que en forma global ascendió al 78.8%, es demostrativa de que sigue siendo un "patógeno problema" de primer orden. Los resultados obtenidos en esta experiencia con la Gentamicina frente a estos tres patógenos, ponen de presente su real valor antibacteriano "In Vitro", ya que sólo se observó resistencia a la misma en el 5.4% de las 250 cepas estudiadas. Este antibiótico de amplio espectro, es obtenido por fermentación a partir de un hongo denominado micromonospora purpúrea. Ha demostrado poseer una notable actividad terapéutica frente a numerosos gérmenes Gram negativos (*Escherichia coli*, *Klesbsiella-Aerobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* y *Alcaligenes fecalis*). Experiencias previas han mostrado inhibición del crecimiento de aproximadamente el 90% de las Enterobacterias de los géneros *Proteus*, *Pseudomonas* y *Klebsiella Aerobacter* con concentraciones de 5 Mcg. por Ml. (Cit. 4-5). Dentro del grupo de los Gram positivos, se cuentan todos aquellos gérmenes sensibles a la penicilina, además de cepas de Estafilococos Penicilino-resistentes. Esta sustancia, de gran estabilidad, aún después de ser puesta en el autoclave, se elimina casi totalmente por el riñón (50 a 100% en las 24 horas), lo cual la hace de interés clínico en este tipo de infecciones.

Consideramos que es el antibiótico con efectos antibacterianos "in vitro", más uniformes y satisfactorios de las sustancias utilizadas en esta experiencia. Creemos necesario y de interés su ensayo y valoración "in vivo".

RESUMEN

Fue investigada la resistencia "In Vitro" de 250 cepas de *Estafilococo coagulasa positivo*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*, a los principales quimio-antibióticos disponibles en el momento. La Gentamicina, La Nitrofurantoína sódica y la Kanamicina, demostraron poseer la mayor actividad frente a las cepas mencionadas. La *Pseudomonas aeruginosa*, continuó presentando elevados porcentajes de resistencia, a excepción de la Gentamicina y la Kanamicina, sustancias éstas que se mostraron efectivas ante el 90% de las cepas estudiadas. Por su parte el *Estafilococo*, fue el germen con la menor resistencia quimio-antibiótica. El *Proteus* mostró porcentajes intermedios de resistencia entre el *Estafilococo* y la *P. aeruginosa*. En particular las especies *rettgeri* y *vulgaris* fueron las más resistentes.

SYNOPSIS

"In Vitro" resistance investigation was made in 250 strains of coagulase-positive Staphylococcus, Proteus and Pseudomonas aeruginosa, against eleven antibiotic and two quimio-therapics of common use. Gentamycine, Nitrofurantoin and Kanamycin demonstrated to have the major activity against the mentioned strains. Pseudomonas aeruginosa, continued presenting a high percentage of resistance to the majority of the quimio-antibiotics with the exception of Gentamicine and Kanamycin, substances which showed to be effective against 90% of studied strains. The Staphylococcus demonstrated to have the least quimio-antibiotic resistance. The proteus showed intermediary percentages of resistance between the Staphylococcus and Pseudomonas aeruginosa; in particular, the reegeri and vulgaris species were the most resistant.

AGRADECIMIENTOS.

A los laboratorios Pfaizer, Life, Eaton, Upjhon, Frosst, Corporación Farmacéutica Americana y Schering Corporation, quienes muy gentilmente nos proporcionaron la sustancia básica antibiótica y quimio-terápica, necesaria para la realización de esta experiencia.

REFERENCIAS

1. Blau, S. and Kanef, N.B.: "Kanamycin (topical) in pyodermas". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 228, Sep. 30, 1958.
2. Boris, A.P., Shidlovsky, A. and Campbell, E.A.: "Intraperitoneal use of Kanamycin as an adjunct in the therapy of established peritonitis and peritoneal contamination". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76(2): 204-211, Sep. 30, 1958.
3. Brayton, R.G. and Louria, D.B.: "Gentamicin in the treatment of Gram-negative urinary and Pulmonary infections". Arch. Int. Med., 114: 205-212, Aug., 1964.

4. Bulger, R.J. and Kirby, W. M.M.: "Gentamicin and Ampicillin. Synergism with other antibiotics". *Am. J. M. Sci.*, 246(6): 717-726, Dec., 1963.
5. Bulger, R. J., Sidell, S. and Kirby, W. M.M.: "Laboratory and clinical studies of Gentamicin. A new broad-spectrum antibiotic".
6. Bunn, P. A., Balth, A. and Krajyak, O.: "Clinical experiences with Kanamycin". *Ann. of the New York Ac. of Sci.*, 76(2): 109-121, Sep. 30, 1958.
7. Davies, F.G.: "Clinical evaluation of the new antibiotic: Kanamycin". *Ann. of the New York Ac. of Sci.*, 76(2): 129-135, Sep. 30, 1958.
8. Edwards, P. R. and Ewing, W.H.: "Identification of Enterobacteriaceae". Communicable disease Center, U.S. Public Health service. Atlanta. Georgia. Burgess Publishing Co. Mineapolis 15. Minesota. 2^o Ed. 1962.
9. Erwin, C.P., Waisbren, B.A. and Kruse, R.: "Clinical and laboratory studies of infections due to *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas suecies*". *Am. J. M. Sci.*, 226: 525-532, Nov. 1963.
10. Finegold, S.M., Winfield, M.E., Aronsohn, R.B., Hewitt, W.L. and Guze, L.B.: "Clinical experiences with Kanamycin". *Ann. of the New York ac. of Sci.*, 76(2): 319-347, Sep. 30, 1958.
11. Gourevitch, A., Rossomano, V. Z., Puglisi, T.A., Tynda, J.M. and Lein, L.: "Microbiological studies with Kanamycin". *Ann. of the New Y. Ac. of Sci.*, 76(2): 30-46, Sep., 30, 1958.
12. Greey, P.H. and Wigtman, J.R.: "Kanamycin: experience in selected cases". *ann. of the New York Ac. of Sci.*, 76(2): 2241227, Sep. 30, 1958.
13. Herrero, F.J.: "Antibiogramas". *Bol. Asoc. Arg. Microbiol (Sup)*. Abril, 1965.
14. Hewitt, W.L. and Finegold, S.M.: "Laboratory studies with Kanamycin". *Ann. of the New York Ac. of Sci.*, 76(2): 122-128, Sep. 30, 1958.
15. Hunt, G.A. and Moses, A.J.: "Kanamycin treatment of experimental infections in mice". *Ann. of the New York Ac. of Sci.*, 76(2): 81-87, Sep., 30, -958.
16. Ichikawa, T.: "Kanamycin treatment of urinary infections". *Ann. of the New York Ac. of Sci.*, 76(2): 242-263, Sep. 30, 1958.
17. Knight, V.: "The present Staphylococcal infection". *Ann. of the New York Ac. of Sci.*, 76(2): 274-276, Sep. 30, 1958.
18. Martínez, S.R., Soriano, A. y Guzmán, U.M.: "Acción de los antibióticos in vitro, sobre *Pseudomonas aeruginosa*". *Rev. Fac. Med. Bogotá*, 28 (10-12) 197-201, Oct. Dic. 1960.
19. Noyes, H. E., Nagle, S. C., Sandford, J.P. and Robbins, M. L.: "Novobiocina and PA 105: in vitro and vivo studies on effectiveness against *Micrococcus Pyogenes*". *Antib. and Chemoth.*, 6: 450, 1956.
20. Oskan, H.J.: "Determination of the sensitivity of bacteria to combinations of antibiotics in vitro; discussion of some results especially with the combination Tetracyclin-Erytromycin". *Acta Med. Scand.*, 155: 335-351., Oct. 15, 1956.
21. Rocha, P.H.: "Empleo de la 6-Metileno-Hidroxitetraclina (Metaciclina) en infecciones crónicas del tracto urinario". *Rev. Fac. Med. Bogotá (en prensa)*, 1956.
22. Roy, T.E., Collins, A.M., Craig, G. and Duncan, I. R.: "A survey of the incidence of resistance to antibiotics in bacteria isolated in a children's Hospital". *Cand. M. Ass. J.*, 77: 8441850, Nov. 1, 1957.
23. Rutenberg, A.M., Sapire, P. and Schweinberg, F.: "Novobiocin in treatment of surgical infections due to Staphylococcal and othe Gran positive bacteria" *New Y. Engl. Med.* 255: 325, 1956.
24. Turk, M., Lindemeyer, R.I. and Petersdorf, R.G.: "Comparison of single disc and tube-dilution techniques in determining antibiotic sensitivity of Gran -negative pathogens". *Ann. of Int. Med.*, 58(1): 56-65, Jan., 1963.
25. Welch, H., Wright, W.W. Wenstein, H.I. and Staffa, A.W.: "In vitro and pharmacological studies with Kanamycin". *Ann. of the New York Ac. of Sci.*, 76(2): 66-80. Sep. 30, 1958.
26. Yow, M.D. and Womack, G.K.: "The use of Kanamycin in a Staphylococcal epidemic in infants and children". *Ann. of the New York Ac. of Sci.*, 76(2): 363-371, Sep. 30, 1958.
27. Yow, E. M. and Townsed, E. S.: "A comparison of the sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to varios antibiotics". *Antibiotics*, 3: 709-717, July, 1963.

FUNCION Y MORFOLOGIA INTESTINAL EN PACIENTES MULTIPARASITADOS CON Y SIN DESNUTRICION

DR. OSCAR LEMA T. (1)
DR. JORGE PELAEZ M. (2)
DR. JAIRO BUSTAMANTE B. (3)
DR. HERNAN VELEZ A. (4)

INTRODUCCION

En los países tropicales la desnutrición y la parasitosis intestinal marchan paralelamente, siendo muy difícil separar las dos entidades desde el punto de vista clínico. Las condiciones ambientales que hacen propicia la parasitosis intestinal favorecen así mismo el desarrollo de la desnutrición. (1)

En Colombia la parasitosis es un hecho común, como que un 92% de la población la presenta (2 — 3 — 4); de estos un 30% están infectados con uncinarias. Estudios relativos a las ingestas nutricionales (5 — 6) demuestran claramente que la ingesta de proteínas de origen animal es muy escasa y que un alto porcentaje de pacientes presentan signos de desnutrición protéico-calórica (7).

- (1) Profesor Auxiliar. Sección de Nutrición.
- (2) Instructor en Medicina Interna. Sección de Nutrición.
- (3) Profesor Agregado, Jefe del Departamento de Morfología.
- (4) Profesor Agregado, Departamento de Medicina Interna. Sección de Nutrición, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

Varios investigadores han demostrado que en la desnutrición protéico-calórica existen alteraciones funcionales y morfológicas del tracto gastrointestinal. Uno de nosotros (8 — 9) pudo encontrar alteraciones, tanto morfológicas como de absorción intestinal en grasas y glúcidos en este tipo de pacientes.

Los estudios existentes en pacientes parasitados con o sin anemia son contradictorios; mientras que algunos autores niegan todo trastorno malabsortivo en uncinariásicos (10), otros lo afirman (11). Villamil (12) en Colombia no encontró trastornos de malabsorción intestinal en los pacientes con uncinarias. Sheehy (13) en Puerto Rico, informa malabsorción intestinal en estos pacientes y desde el año de 1.930. Rotter (14) había sugerido la posibilidad de que existiera este trastorno de malabsorción en pacientes con uncinarias. Badenoch (15), da como únicas causas de malabsorción en parasitosis, la estrombiloidiasis y la giardiasis.

Tratando de dilucidar el problema, se estudiaron 17 pacientes multiparasitados, con anemia ferropriva por uncinarias y sin desnutrición y 6 pacientes con desnutrición protéico-calórica, multiparasitados y anémicos. Los hallazgos se compararon con 3 casos de sprue tropical y 2 casos de pancreatitis calcificans, enfermedades en las cuales existe un síndrome de malabsorción muy marcado.

MATERIAL Y METODOS

Diez y siete pacientes parasitados sin desnutrición y 8 pacientes parasitados con desnutrición, fueron admitidos a la Sala Metabólica de la Sección de Nutrición del Departamento de Medicina Interna para un estudio sobre función intestinal. El criterio de selección de los pacientes fue el siguiente: Se consideraron pacientes parasitados y sin desnutrición aquellos que presentaban un recuento parasitario superior a 6.000 huevos de uncinarias por gm. de materias fecales, unas proteínas totales por encima de 5.2 gms. % y aminograma del suero con una relación inferior a 3.2 y, al examen clínico no demostraron signos compatibles con desnutrición protéico-calórica. No obstante, todos los pacientes tenían un peso inferior al que les correspondía por su talla y presentaron algunos signos clínicos de desnutrición.

Se consideraron como pacientes parasitados y desnutridos aquellos que al examen clínico presentaron edema y signos clínicos, albúmina inferior a 3 gms. % y relación de aminoácidos esenciales so-

bre no esenciales superior a 3.2. Además todos estos pacientes mostraron multiparasitación.

A todos los pacientes se les practicó una serie de estudios que consistían en biopsia intestinal, la cual se hizo utilizando la cápsula de Crosby; el espécimen se fijó inmediatamente en formalina neutra para el análisis posterior por el mismo observador. Se consideraron para el estudio el tamaño y forma de la vellosidad, la profundidad de la glándula y la infiltración del estroma. Se efectuó luego un balance de grasas utilizando la técnica de Van de Kammer (16), con una dieta de acostumbamiento previa de 4 días; a todos los pacientes se les practicó además una curva de sobrecarga de Vitamina A (17) y una prueba de la D-xilosa (18). Se estudiaron así mismo desde el punto de vista hematológico practicándoseles hemoglobina, hematocrito y medulas óseas. Estos pacientes fueron puestos todos en una dieta que contenía 1 gm. de proteínas por kilo de peso con unas calorías de acuerdo a la superficie corporal de las cuales, 50% eran dadas por carbohidratos, 35% por grasas y 15% por proteínas. Todos los exámenes se efectuaron durante los primeros 10 días de la hospitalización.

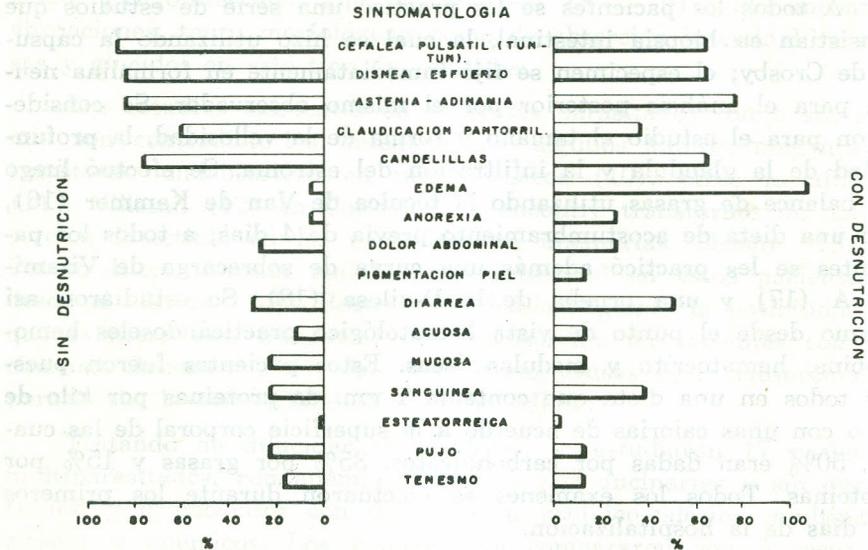
RESULTADOS

El cuadro N° 1 nos muestra las diferencias existentes entre los pacientes parasitados sin desnutrición y los desnutridos en relación a edad, peso, proteínas totales, albúmina y datos hematológicos. La diferencia de proteínas totales y albúmina en ambos grupos es estadísticamente significativa con una prueba de P menor a 0.007, mientras que la diferencia en hematocrito y hemoglobina en estos dos grupos no es estadísticamente significativa, con una prueba de P de 0.88 y 0,66 respectivamente; en ambos grupos se observan pacientes con megaloblastosis.

En el cuadro N° 2, se muestra el tipo y grado de infestación de cada uno de los pacientes. Existe una diferencia en relación al grado de infestación, siendo más altos los recuentos en el grupo de parasitados sin desnutrición.

En la gráfica N° 1 se puede observar la sintomatología que presentaban estos individuos, siendo muy similar en ambos grupos. La única diferencia apreciable radica en que los individuos desnutridos presentaron edemas en un 100% de los casos, mientras que los individuos parasitados sólo lo presentaron en un porcentaje mínimo. Ninguno de los pacientes presentó esteatorrea apreciable.

GRAFICA Nº 1.



Gráfica Nº 1. Sintomatología en pacientes multiparasitados con y sin desnutrición.

En la gráfica Nº 2 observamos los hallazgos hematológicos de los pacientes, pudiéndose observar que no había prácticamente diferencia entre el grado de anemia medida por hematocrito y hemoglobina en los dos grupos. La significancia estadística así lo demuestra. La anemia fue de tipo hipocrónica en todos los pacientes.

En la gráfica Nº 3 observamos las pruebas de función intestinal practicadas en estos pacientes, y comparadas con pacientes que presentaban Sprue tropical y pancreatitis calcificans. Los valores de caroteno fueron anormales en ambos grupos, no existiendo significancia estadística. En relación a la curva de Vitamina A de la cual solamente presentamos el pico más alto de absorción, no existe tampoco diferencia estadística entre ambos grupos aun cuando aparentemente los individuos con parasitosis sin desnutrición tenían valores más cercanos a la normalidad. La excreción de D-xilosa después de la administración de 5 grms. y recolección de 5 horas de orina, muestra que en los pacientes con parasitosis intestinal así como en los pacientes con desnutrición, los valores están por debajo de lo normal sin que tampoco se presente diferencia estadística.

CUADRO N° 1

FUNCIÓN INTESTINAL EN PARASITADOS
CON Y SIN DESNUTRICIÓN.

SIN DESNUTRICIÓN:

Caso	Edad	Peso	Proteínas totales	Albúmina	Hgb.	Hcto.	Medula ósea
1	12	12.5	5.8	4.2	4.1	19	Normal
2	21	49.0	6.8	4.9	8.7	33	"
3	12	51	5.5	3.1	3.5	14	"
4	22	18	6.6	5.5	8.5	31	Meg. I
5	30	57	6.6	3.2	4.4	21	" I
6	19	55	5.8	3.3	6.3	24	" I
7	31	35	4.8	3.2	6.3	24	Normal
8	14	56	6.8	3.8	10.4	33	"
9	32	35	7.5	4.2	8.0	30	"
10	12	40	6.7	4.1	8.0	30	"
11	22	28	7.2	3.8	9.1	30	"
12	42	44	7.2	4.3	8.5	31	"
13	31	51	7.0	4.8	9.0	32	"
14	25	55	4.9	3.3	3.5	16	"
15	42	47	5.9	3.6	5.6	22	"
16	16	50	5.2	3.5	2.5	11	Meg. I
17	23	51	5.9	5.0	3.5	17	Normal
TOTAL ×			6.2±1.1	3.98±.71	6.4±2.58	24.5±7.5	

CON DESNUTRICIÓN:

1	26	46	4.2	1.7	3.7	18	Meg. I
2	19	44	4.8	2.4	11.5	39	" I
3	38	59	3.6	1.8	2.7	11	Normal
4	12	26	3.6	1.3	7.0	22	Aplas.
5	49	49	3.7	2.3	4.8	19	Meg. I
6	42	49	6.3	3.0	10.2	32	Normal
7	14	14	—	—	3.2	14	"
8	35	54	5.9	5.1	9.4	32	"
TOTAL ×			5.15±.4	2.1±.39	6.5±3.0	24±7.0	
PT = 3.92		p = .000		Alb. = 11.7		p = .0000	
Hb. = 06		p = .88		Hto. =		p = .61	

mente significativa entre ambos grupos. En lo relacionado con el balance de grasas, podemos observar que la excreción de grasas en materias fecales fue ligeramente superior a lo normal en ambos grupos pero sin significancia estadística entre ellos. Cuando comparamos estos valores con los encontrados en el Sprue tropical y en

CUADRO N° 2

TIPO Y GRADO DE INFESTACION EN PACIENTES CON Y SIN DESNUTRICION.

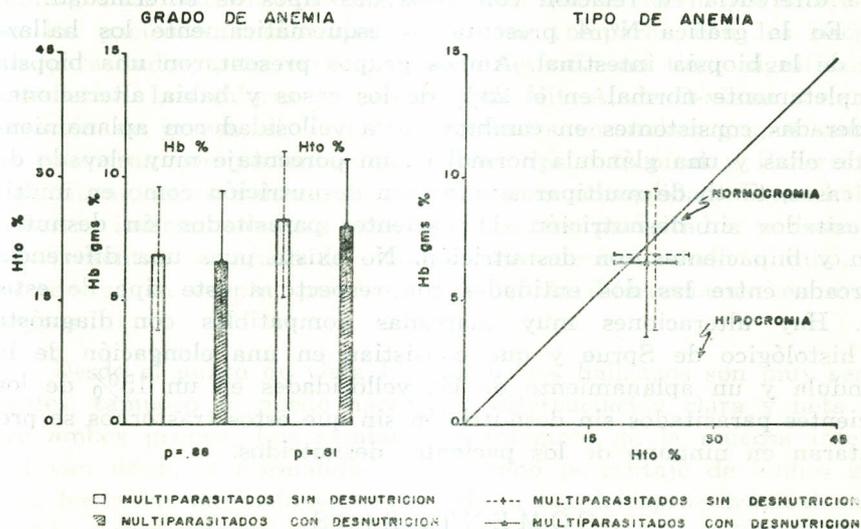
SIN DESNUTRICION:

Casos	Ascaris *	Tricocéfalos *	Strongiloides *	Giardias *	Uncinarias *	A. Hist.
1	—	50.000	—	+	107.000	++
2	—	4.100	560	+	45.000	—
3	—	8.000	—	—	105.000	—
4	—	12.000	2.000	—	50.000	—
5	—	2.400	—	—	41.000	—
6	18.500	41.000	2.000	—	51.000	—
7	—	13.000	1.500	—	41.000	—
8	2.000	—	580	—	17.000	—
9	150.000	7.500	500	—	58.000	—
10	—	8.000	—	—	6.000	—
11	9.500	5.000	500	—	26.000	—
12	—	2.500	—	—	6.500	—
13	8.000	6.500	500	—	11.000	+++
14	35.000	7.000	1.500	—	25.000	—
15	—	—	—	—	6.500	—
16	1.500	—	—	—	11.000	—
17	4.160	11.520	—	—	7.000	+

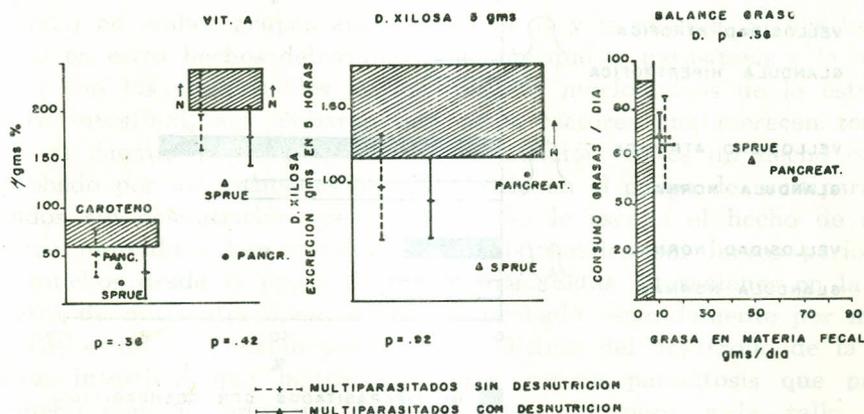
CON DESNUTRICION

1	—	12.000	900	—	60.000	++
2	—	2.000	—	—	10.000	—
3	—	6.500	1.000	—	—	—
4	—	—	—	—	6.500	—
5	—	—	2.000	—	1.000	—
6	—	1.000	—	—	6.500	—

* Huevos por gm. de materias fecales.



Gráfica N° 2. Valores de hematocrito y hemoglobina en pacientes multiparasitados con y sin desnutrición, nótese que no hay diferencia significativa en ambos grupos.



Gráfica N° 3. Carotinemias, curva de tolerancia a la Vitamina A, D-xilosa y excreción de grasas en las materias fecales en multiparasitados con o sin anemia v. S. Sprue tropical y pancreatitis calcificans.

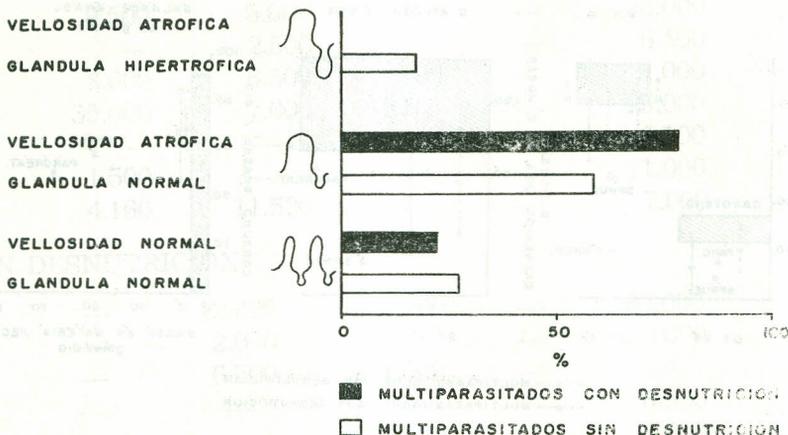
la pancreatitis calcificans; podemos observar que existe una marcada diferencia en relación con estos dos tipos de enfermedad.

En la gráfica N° 4 presentamos esquemáticamente los hallazgos de la biopsia intestinal. Ambos grupos presentaron una biopsia completamente normal en el 25% de los casos y había alteraciones moderadas consistentes en cambios de la vellosidad con aplanamiento de ellas y una glándula normal en un porcentaje muy elevado de los casos, tanto de multiparasitados con desnutrición como en multiparasitados sin desnutrición. 11 pacientes parasitados sin desnutrición y 6 pacientes con desnutrición. No existe pues una diferencia marcada entre las dos entidades con respecto a este tipo de estudio. Hay alteraciones muy marcadas compatibles con diagnóstico histológico de Sprue y que consistían en una elongación de la glándula y un aplanamiento de las vellosidades en un 15% de los pacientes parasitados sin desnutrición sin que estos trastornos se presentaran en ninguno de los pacientes desnutridos.

COMENTARIOS

Los resultados del presente estudio no nos permiten diferenciar al paciente desnutrido y parasitado de aquel parasitado que no presenta signos clínicos y bioquímicos de desnutrición, al menos des-

GRAFICA N° 4.



Gráfica N° 4. Morfología intestinal representación esquemática en pacientes multiparasitados con y sin desnutrición.

de el punto de vista del funcionamiento del tracto gastrointestinal. Los hallazgos de función intestinal muestran que existe mayor alteración en los pacientes desnutridos cuando se comparan con los pacientes parasitados, pero esta aparente diferencia no tiene significancia estadística. Los valores de caroteno, de Vit. A, de D-xilosa y de excreación de grasas, si bien son anormales en ambos grupos cuando se comparan con pacientes que sufren Sprue tropical y Pancreatitis Calcificans, estos valores están cerca a la normalidad. Estos hallazgos nos indican entonces que los pacientes parasitados y desnutridos presentan un grado de malabsorción que aun cuando mínimo, debe tenerse en cuenta, pero que impiden la diferenciación en ambos grupos.

Desde el punto de vista histológico los hallazgos son muy semejantes, tampoco se puede hacer una diferenciación clara y neta entre ambos grupos. Los cambios morfológicos de la mucosa intestinal van desde la normalidad en pequeño porcentaje de ambos grupos, hasta las alteraciones semejantes a las del sprue tropical en el grupo pequeño de parasitosis intestinal y sin desnutrición; este cuadro semejante al Sprue no se encontró en los de multiparasitados con desnutrición. Las alteraciones de grado moderado son el porcentaje mayor tanto en multiparasitados con desnutrición, como sin ella.

Los cambios de morfología intestinal son debidos a múltiples factores: en el presente estudio podemos observar que el factor común en ambos grupos era la parasitosis y la anemia. Si nos basamos en estos hechos deberíamos concluir que la parasitosis y la anemia son las responsables de los cambios morfológicos de la estructura intestinal; sin embargo hay otros factores que merecen tenerse en cuenta. El diagnóstico de desnutrición no es un hecho comprobado por los exámenes de laboratorio en el grupo de multiparasitados sin desnutrición, pero a nadie se le escapa el hecho de que estos individuos han tenido dietas subnormales por largos períodos y muchos desde la época de nacimiento. Estas alteraciones en la ingesta de nutrientes como se ha comprobado repetidamente por múltiples estudios, podrían ser la causa última del desarrollo de la lesión intestinal que podría agravarse por la parasitosis que priva mucho más al individuo de nutrientes. El peso y la talla por debajo de la normalidad son indicativos de una desnutrición proteico calórica de vieja data a pesar de que los datos bioquímicos no fueron muy dicentes.

Las pruebas de función intestinal indicativas de malabsorción nos muestran que estas son mínimas en contraposición con los hallazgos encontrados en la biopsia intestinal en las cuales las alteraciones muy extensas y severas compatibles con un síndrome de Sprue en algunos casos.

R E S U M E N

Se estudiaron 17 pacientes multiparasitados sin desnutrición y 8 pacientes multiparasitados con desnutrición desde el punto de vista de función y morfología intestinal.

Los resultados muestran un síndrome de malabsorción en ambos grupos.

Los hallazgos morfológicos son moderados sin que permitan la diferenciación en ambos grupos.

S Y N O P S I S

Seventeen patients with intestinal parasites, and lighth alnutrition with intestinal parasites were studied from the point of view of intestinal morphology and function.

The results show no difference between the groups; a malabsorption syndrome was present in bot groups.

R E F E R E N C I A S :

- 1 Villamil³⁰ B. A., Canal, V. Guzmán, N. A., Navarro, C.: Aspectos nutricionales de la "Anemia tropical".
Antioquia Médica 16: 345, 1966.
- 2 Zuluaga, Z. H.: Estudio Epidemiológico sobre Amibiasis, comparación de una comunidad de Puerto Rico con una de Colombia.
Antioquia Médica 15: 297, 1965.
- 3 Orozco, H. I., Pérez, C. A., Quintero, M. Peláez, M.: Parasitismo intestinal en Uraba. Antioquia Médica 15: 291, 1965.
- 4 García, L. A. Jiménez, C., Giraldi, O.: Parasitismo intestinal e intensidad de los Helmintiasis adquiridos del suelo en dos comunidades de la Costa Norte Colombiana. Antioquia Médica 15: 286, 1965.
- 5 Nutrición Survey May-August, 1960.
ICNND. December 1961.
- 6 Vélez, H., Ochoa, L., Agudelo, R., Hernández, A. Estado nutricional de un barrio pobre. Antioquia Médica 13: 42, 1962.
- 7 Vélez, H., Rojas, (de) M., Rojas, W., Lema O.
Suplección alimenticia. Estudio longitudinal.
Antioquia Médica 16: 667, 1966.
- 8 Vélez, H., Orrego, A.: Mala absorción intestinal. Estudios de pacientes parasitados con curvas de absorción de Vitamina A glucosa y D-xilosa.
Antioquia Médica 14: 636, 1963.
- 9 Vélez, A. H., Sanclemente, P. E. M., Bustamante, J., Restrepo, M. A.: Síndrome de Mala absorción asociado a linfosarcoma.
Antioquia Médica 13: 170, 1963.

- 10 Kotcher, E., Miranda, G. M., Esquivel R., Peña-Chavarría A., Dono Huga D., L., Baldron C., Acosta G., A., Apuy J., L.: Intestinal mala absorción and helmintic and Protozoan infection of the small intestine. *Gastroenterology* 50: 367, 1966.
- 11 Layrisse M., Blumenfeld L., Carbonell J., Desonne, and M. Roche: Intestinal absorption test and biopsy of the jejunum in subjects with heavy Hookworm infection. *Amer. J. Trop. Med.* 13: 297, 1964.
- 12 Villamil, A. Corral, V. Guzmán, A. Navarro, C. Absorción intestinal y parasitismo. *Antioquia Médica* 16: 475, 1966.
- 13 Sheehy, T. W.: Hookworm disease and malabsortion. *Gastroenterology* 48, 148, 1962.
- 14 Rotter, W.: Weber due histogrochen Veranderung gen des dudonrms bei ankylostomiasis wirchow. *Arch. Path. Anat.* 280: 287, 1962
- 15 Bodenoch, J.: Steatorrea in adults. *British Med. J.* 24: 879, 1960.
- 16 Van de Kammer, J. H.: Rapid method for the determination of fat in feces. *J. Biol. Chem.* 177: 347, 1947.
- 17 Adlesberg, D., Wang, C. I., Bossa, E. I.: Disturbances in protein and lipid metabolism in malabsortion syndrome *J. Mt. Sinai Hosp.* 24: 206, 1957.
- 18 Santini, R. Sheehy, T. W. Martínez de Jesús E.: The Dxilosa tolerance test with five grams dose. *Gastroenterology* 40: 772, 1961.

D. FERNANDO ABREU M. M. U.
 D. GABRIEL ARRELANO M. D. M.

La leucemia es la proliferación neoplásica de los tejidos hematopoyéticos que se caracteriza por un cuadro clínico y fórmula diferencial normal de los leucocitos, la presencia de trombocitopenia. Su etiología aún no está definida y puede ser de carácter mortal.

En Colombia se han hecho algunos estudios clínicos sobre leucemia (1-11).

El presente estudio se realizó en la Sección de Hematología del Departamento de Medicina Interna. Los pacientes vistos han sido del Hospital Universitario "San Vicente de Paul" de Medellín. Este es un hospital regional que atiende cerca de 1.000 camas de los cuales 120 corresponden a internación. En nuestra Sección se ven pacientes mayores de 15 años, algunos sólo son vistos esporádicamente, pero aquí nos estábamos refiriendo a la leucemia en adultos.

En esta oportunidad nos referiremos a la leucemia, una historia clínica que agudizó sus síntomas y produjo un síndrome premenstrual.

Este estudio se realizó en la Sección de Hematología del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Este estudio fue presentado en la Sesión de la Comisión de la Asociación Colombiana de Hematología, Bogotá, D. C., 1967.

LEUCEMIA EN ANTIOQUIA, COLOMBIA +

— ESTUDIO DE 97 CASOS —

ALBERTO RESTREPO M., M. D. *

NORBERTO ARREDONDO, M. D. **

Leucemia es la proliferación neoplásica de los tejidos leucopoyéticos que a menudo, se asocia de recuento y fórmula diferencial anormal de los leucocitos, de anemia y de trombocitopenia. Su etiología aún no está definida y hasta el presente de carácter mortal.

En Colombia se han hecho algunos estudios clínicos sobre leucemia (1-4).

El presente estudio se efectuó en la Sección de Hematología del Departamento de Medicina Interna. Los pacientes vistos han sido del Hospital Universitario San Vicente de Paul de Medellín. Este es un hospital regional que cuenta con cerca de 1.000 camas de las cuales 120 son de Medicina Interna. En nuestra Sección se ven pacientes mayores de 12 años, los niños sólo son vistos esporádicamente, de ahí, que este estudio se refiere a la leucemia en adultos.

A cada paciente con leucemia se le ha llenado una historia clínica de acuerdo con un protocolo elaborado previamente.

* Jefe Sección de Hematología

** Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia,
+ Trabajo efectuado en parte con la ayuda económica de la Empresa Textil "Tejcondor".

Hemos tenido la oportunidad de estudiar 97 pacientes en un período de cuatro años. El análisis de estos casos nos suministra información acerca de la historia natural de la leucemia en adultos en nuestro medio.

Para mayor claridad, el análisis lo hemos subdividido en las siguientes secciones:

1. Incidencia
2. Clasificación y frecuencia
3. Distribución por edad y sexo
4. Procedencia de los pacientes
5. Síntomas y signos
6. Resultado de los exámenes de laboratorio
7. Cambios proteicos y electroforéticos del suero
8. Tratamiento
9. Evolución y pronóstico
10. Enfermedades asociadas
11. Causas de muerte
12. Descripción de algunos casos especiales
13. Comentario sobre etiología.

1º *Incidencia:*

En un período de cuatro años, de Febrero de 1962 a Diciembre de 1965, se han estudiado, en la *Sección de Hematología*, 1.963 pacientes de los cuales 97 fueron leucémicos. Lo cual da un porcentaje de *4,94%*, *cerca de un nuevo caso cada dos semanas.*

Con relación a la frecuencia de la Leucemia en la ciudad de Medellín, con cerca de 700.000 habitantes, hemos obtenido la siguiente información de la Secretaría Municipal de Higiene: el promedio de tasa de mortalidad por 100.000 habitantes en los años de 1960 a 1964, fue de 4,6.

En la Leucemia, por el breve tiempo que transcurre entre el descubrimiento de la enfermedad y la muerte, hace que la incidencia entre la tasa de morbilidad y la tasa de mortalidad sean muy semejantes.

La cifra obtenida en Medellín es similar a la incidencia media de leucemia en 33 países que publican datos, la cual es de 5,0 por 100.000 habitantes por año.

El diagnóstico de leucemia se hace en forma satisfactoria en la ciudad de Medellín desde hace más de 10 años, tiempo durante el

cual se ha contado con personal *entrenado* y facilidades asistenciales para los pacientes, por lo cual consideramos que las cifras obtenidas sean realmente representativas de la frecuencia de la leucemia en nuestro medio.

Desafortunadamente no creemos lo mismo para las cifras que se dan sobre Colombia de acuerdo a los datos suministrados por el Servicio de Epidemiología del Comité Nacional de Lucha contra el Cáncer. El análisis de los datos obtenidos por el Registro Nacional del Cáncer da una tasa promedio de la incidencia de leucemia en Colombia de 0,56 por 100.000 habitantes por año (5). Esta cifra, de ser cierta, sería la más baja del mundo, ya que la frecuencia más baja registrada la posee Ceilán con 0,7 por 100.000 habitantes. Creemos que la cifra actual de Colombia es errónea por falta de personal entrenado para hacer el diagnóstico correcto, dificultad de los pacientes para llegar a los centros de estudio y por el gran número de pacientes que mueren sin asistencia médica. Mientras estas fallas se subsanan y se hacen estudios adecuados de la frecuencia de leucemia en Colombia, la cifra de frecuencia obtenida en Medellín (4,6 por 100.000 habitantes) puede tenerse, tentativamente, como representativa de la frecuencia de la leucemia en nuestro país.

2º *Clasificación y frecuencia.*

Las leucemias, para su clasificación, se dividen en agudas y crónicas, según el tipo de célula predominante. En términos generales, la supervivencia de los pacientes con leucemia aguda se valora en semanas o en meses, y en las leucemias crónicas, en años. El término de sub-aguda, según la supervivencia de los pacientes, en una forma intermedia entre crónicas y agudas, no es aceptable, ya que por los avances obtenidos en la quimioterapia se obtiene, ocasionalmente, supervivencia de años en las leucemias agudas y al contrario, supervivencia de semanas o meses en las leucemias crónicas, no tratadas.

Las leucemias agudas son de varios tipos, según la célula que les de origen, así: leucemia aguda indiferenciada, o por células cpa, aquella en la cual predomina la célula primitiva de imposible clasificación en determinada serie. Leucemia Mieloblástica y Linfoblástica cuando las células originarias son el mieloblasto o el linfoblasto, respectivamente. Leucemias Monocíticas, que prácticamente todas son agudas, se subdividen en dos tipos según la célula de origen: tipo Schilling, cuando se origina en el histiocito y el tipo Naëgeli o va-

riedad mielomonocítica. La forma leucémica aguda asociada a tumores fáciles, usualmente de color verdoso, se denomina Cloroma. Otra forma de leucemia es el Síndrome de D'Guglielmo en el cual se observa proliferación simultánea de células mieloblásticas y eritroblásticas.

El término leuco-sarcoma podría usarse en dos formas diferentes: a) como la fase leucémica final de pacientes con linfoma o una forma de leucemia linfóide aguda en la cual las células de sangre y médula tienen las características de las células del linfoma.

Se denomina leucemia leucémica cuando el recuento de leucocitos es superior a 10.000 por mm^3 y en el extendido de sangre periférica se observan células inmaduras. Leucemia sub-leucémica se presenta cuando el recuento leucocitario es normal o bajo y se hallan células inmaduras circulantes. Se denomina leucemia aleucémica cuando por la sangre periférica no es posible hacer un diagnóstico, ya que el recuento de leucocitos es normal o bajo y no se observan células inmaduras circulantes. En estos casos el estudio, a veces seriado, de la médula ósea es definitivo para hacer el diagnóstico de leucemia.

Las leucemias crónicas son preferentemente de tipo granulocítico y linfóide según que predomine en sangre periférica el metamielocito y mielocito o el linfocito maduro. Las leucemias basófilas y eosinófilas son variedades raras, del tipo granulocítico. El mieloma múltiple puede ser clasificado, como en el pasado, como una entidad neoplásica diferente de las leucemias o bien como una leucemia plasmocítica, de tipo sub o aleucémico. Nosotros preferimos esta última clasificación y por su evolución, lo incluimos en las leucemias crónicas.

La frecuencia de los distintos tipos de leucemia lo observamos en la tabla N° 1. En la cual se dan los porcentajes parciales y totales.

La primera gran serie con distribución y frecuencia de los distintos tipos de leucemia fue de Ward (6) quien en 1917 recolectó de la literatura médica 729 casos, hallando: 54,5% de la leucemia aguda, 33,8% de mielóide crónica y 11,5% de leucemia linfóide crónica. Este primer trabajo fue recolectado de diferentes hospitales. Una estimación reciente tomada de certificados de defunción fue la de Gunz y Hough (7) con una serie de 533 casos de los cuales 61,0% fueron agudas, 17,5% leucemia mielóide crónica y 14,5% linfóides crónicas.

TABLA N° 1

FRECUENCIA DE LOS DISTINTOS TIPOS DE LEUCEMIA

Tipo de Leucemia	N° Casos	Porcentaje	
		Parcial	Total
AGUDAS			
Leucemia aguda indiferenciada	5	7.8	5.75
Leucemia linfoide aguda	23	36.6	23.35
Leucemia mieloide aguda	25	39.7	25.4
Leucemia monocítica	10	15.9	10.3
TOTAL	63	100	65
CRONICAS			
Leucemia linfoide crónica	13	38.25	13.4
Leucemia mieloide crónica	12	35.25	12.4
Mieloma Múltiple	9	26.25	9.2
TOTAL	34	100	35

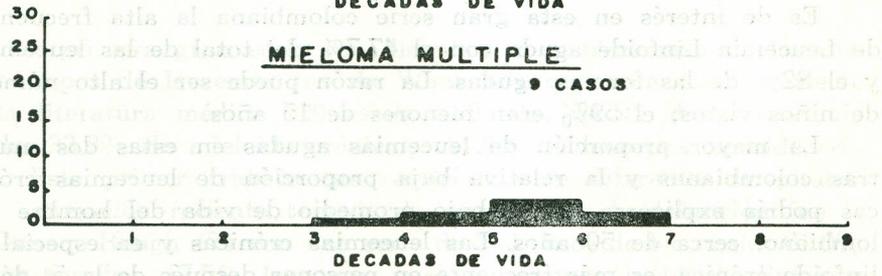
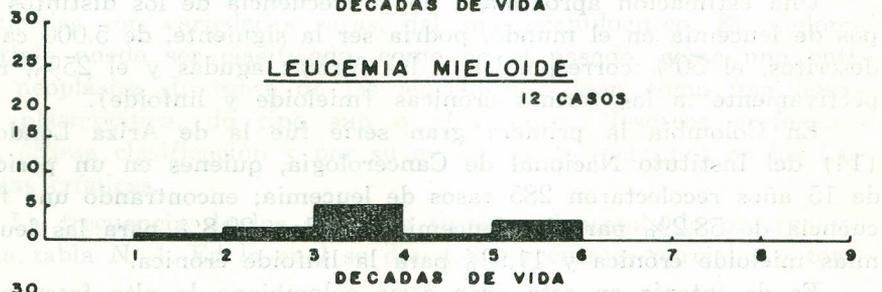
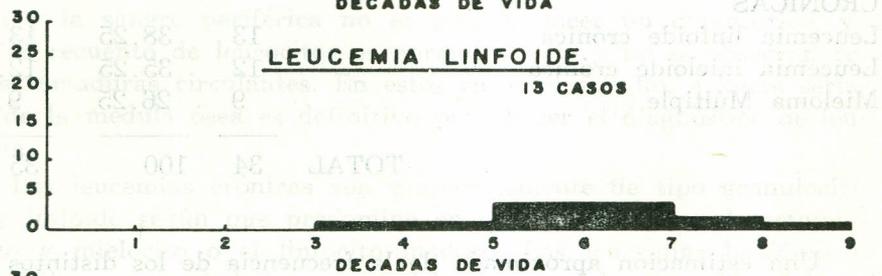
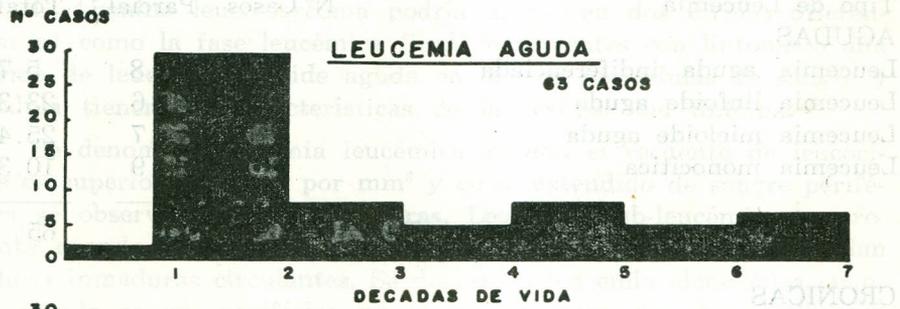
Una estimación aproximada de la frecuencia de los distintos tipos de leucemia en el mundo, podría ser la siguiente, de 5.000 casos descritos, el 50% corresponden a las formas agudas y el 25%, respectivamente, a las formas crónicas (mieloide y linfoide).

En Colombia la primera gran serie fue la de Ariza Londoño (14) del Instituto Nacional de Cancerología, quienes en un período de 15 años recolectaron 285 casos de leucemia; encontrando una frecuencia de 58,2% para las leucemias agudas, 29,8% para las leucemias mieloide crónica y 11,9% para la linfoide crónica.

Es de interés en esta gran serie colombiana la alta frecuencia de Leucemia Linfoide aguda con el 47,7% del total de las leucemias y el 82% de las formas agudas. La razón puede ser el alto número de niños vistos; el 59% eran menores de 15 años.

La mayor proporción de leucemias agudas en estas dos muestras colombianas y la relativa baja proporción de leucemias crónicas podría explicarse por el bajo promedio de vida del hombre colombiano, cerca de 50 años. Las leucemias crónicas y en especial la linfoide crónica, es más frecuente en personas después de la 5ª década de vida.

DISTRIBUCION POR DECADAS DE 97 CASOS DE LEUCEMIA



3º Distribución por Edad y Sexo en los Diferentes Tipos.

La frecuencia de los diferentes tipos de leucemia con relación a la edad, en décadas se observa en la gráfica N° 1.

La mayor frecuencia de las leucemias agudas se halla en la 2ª década y menos frecuente en la 3ª, 5ª y 7ª décadas.

El mayor número de pacientes con leucemia linfóide crónica lo vemos en la 6ª y 7ª décadas de vida.

En la leucemia mielóide crónica el mayor número de pacientes están en la 4ª y 6ª década de su vida.

En cuanto al mieloma múltiple todos los pacientes están entre la 4ª y 7ª décadas de su vida.

Nuestros hallazgos son similares a los observados por otros hematólogos en diferentes países.

La distribución por sexo, en las diferentes formas de leucemia se observa en la tabla N° 2.

Tanto en las formas agudas como en las crónicas se ve un discreto predominio de los hombres sobre las mujeres (la relación es de 1,1: 1,0 para las agudas y de 1,4: 1,0 para las crónicas). Este discreto aumento del sexo masculino a sufrir leucemia, ha sido repetidamente observado en las diferentes series publicadas y sugiere que las hormonas masculinas pueden tener algún papel en la leucemogénesis.

TABLA N° 2

DISTRIBUCION POR SEXO DE LAS LEUCEMIAS

Tipo de Leucemia	Nº hombres	Nº mujeres	
Agudas	Indiferenciada	1	4
	Mielocítica	15	10
	Linfocítica	15	11
	Monocítica	5	5
Totales		36	30
Crónicas	Linfoide	8	5
	Mielóide	7	5
	Mielóide Múltiple	5	4
Totales		20	14

4º *Procedencia de los pacientes.*

El grupo de pacientes estudiados procedían de diferentes municipios del Departamento de Antioquia y de algunos municipios de los vecinos Departamentos de Caldas, Córdoba y Valle.

El número mayor de pacientes, 51, procedía del Valle de Medellín, así: 44 de la ciudad de Medellín, tres de Bello y 2 de Envigado, y uno respectivamente de Itaguí y de La Estrella. El resto de los pacientes, a excepción de uno de Cali, procedían del área rural, así: 3 de Yolombó, dos pacientes respectivamente de Caracolí, El Peñol, Girardota, Rionegro, Valparaíso, Santo Domingo y Venecia. Uno, respectivamente, de Aguadas, Amagá, Armenia (A.), Armenia (C.), Ayapel, Barbosa, Calarcá, Caldas, Carmen de Viboral, Cisneros, Concordia, Ebéjico, Fredonia, Frontino, Gómez Plata, Guarne, Heliconia, Jericó, La Ceja, Salamina, Santuario, San Roque, Santa Bárbara, Sabanalarga, Turbo, Yarumal, Zaragoza y Sopetrán.

Llama la atención que de la pequeña población de Yolombó, cerca de 20.000 habitantes, y zona endémica de histoplasmosis procedan tres pacientes. De Caracolí, que es un caserío estación-ferroviaria y un área granítica, procedan dos de los pacientes. No tenemos una explicación de este hecho.

Aparte de Turbo, Ayapel, Zaragoza y Sopetrán, los distintos sitios de donde procedan los pacientes están localizados a más de 1.000 metros de altura sobre el nivel del mar. Aún no se han hecho en Colombia estudios de valoraciones de la radiación del medio ambiente, las categorías radiogeológicas y la posible significación de lluvias radioactivas en esta región montañosa ecuatorial. Pero podría ser una buena hipótesis de trabajo la búsqueda de la relación entre la leucemia y la radiación del medio ambiente.

Se menciona que la frecuencia de Leucemia en los Estados Unidos es de un 50% mayor en las ciudades que en el área rural. En nuestro estudio y considerando que el Valle de Medellín es un área urbana industrial que alberga cerca de un millón de habitantes, se encontró una relación de pacientes leucémicos urbano-rurales de 1.27: 1. Esta relación puede no ser significativa si tenemos en cuenta que en el área rural, buen número de pacientes quedan sin diagnóstico por no referirse a centros hospitalarios o morir sin asistencia médica.

En el grupo de pacientes procedentes del Valle de Medellín no encontramos factor etiológico con relación a vivienda, oficio o exposición a rayos X. Salvo en un paciente, con L. M. C., maquinista

de profesión, quien por cerca de 20 años ha estado expuesto diariamente a productos de la combustión de la hulla y aceite, y continuamente con grasas y disolventes.

5° Síntomas y signos.

Las quejas por las cuales consultaron los pacientes con leucemia y su frecuencia, se puede observar en las figuras N° 2 y 3.

En las leucemias agudas los síntomas más comunes fueron la astenia, la palidez, la fiebre y la pérdida de peso.

Estos mismos síntomas,, con frecuencia un poco diferentes, fueron los referidos por los pacientes con leucemia crónica.

En cuanto a los hallazgos físicos en los pacientes con leucemia aguda (ver gráfica N° 4). La hepatomegalia se observó en 47 casos. Esta varió entre 1 y 12 cms. debajo del reborde costal. Se palparon ganglios anormales en 44 de los pacientes. Bazo palpable, se halló en 35 de los pacientes con tamaño entre 1 y 14 cms. debajo del reborde costal. Esta fue más constante en los pacientes con leucemia linfocítica aguda, 17 de 23 pacientes y en 4 de ellos el tamaño fue de 10 a 14 cms. debajo del reborde costal. Hemorragias en el fondo del ojo se observaron en 35 de los pacientes. Adenopatías generalizadas se observaron en 26. En 15 pacientes los ganglios estaban localizados en región cervical ,en 2 en región inguinal y en uno en la región axilar.

FIG N° 2.
SINTOMAS MAS FRECUENTES EN 63 PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA

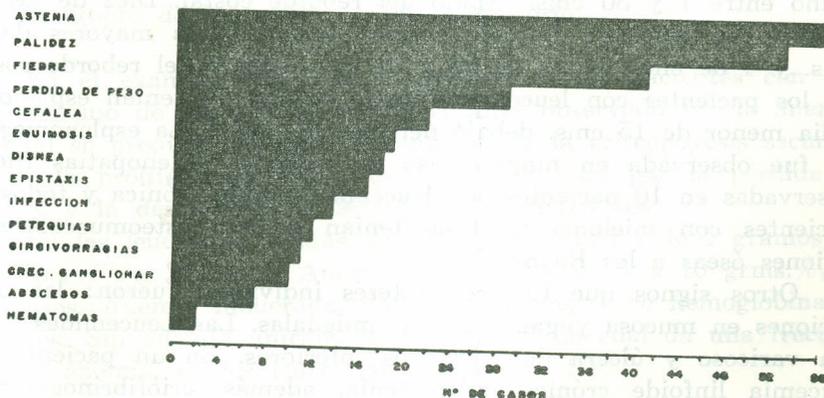
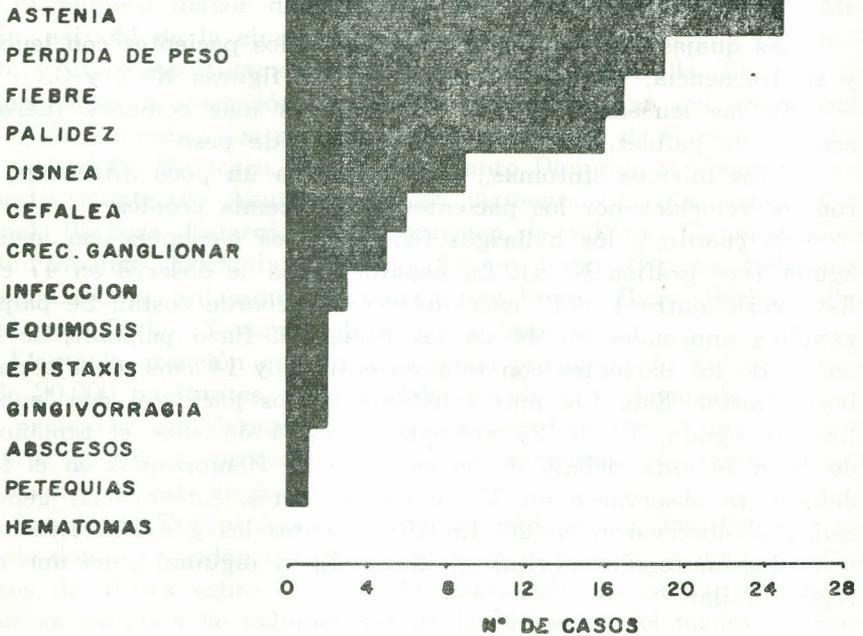


FIG N° 3

FRECUENCIA DE SINTOMATOLOGIA EN PACIENTES CON
LEUCEMIA CRONICA , LINFOIDE , MIELOIDE Y MIELOMA
MULTIPLE

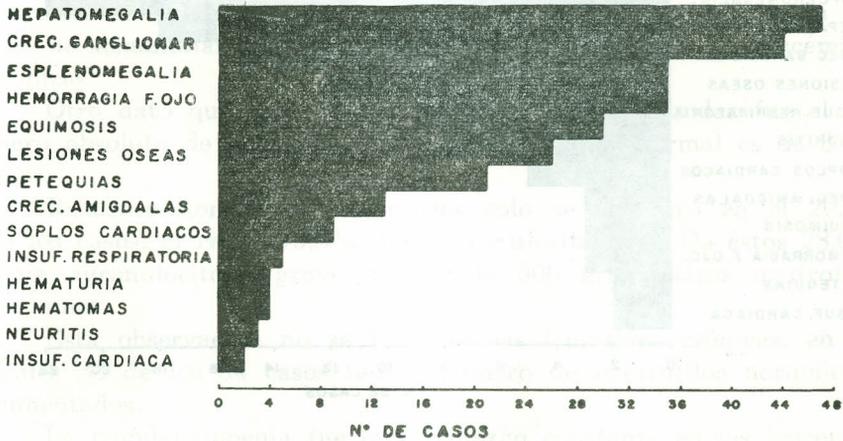


En los pacientes leucémicos crónicos el signo más frecuente fue la esplenomegalia (Figura N° 5) en 22 de ellos. Esta fluctuó en tamaño entre 1 y 30 cms. debajo del reborde costal. Diez de los pacientes con leucemia linfóide crónica tenían bazo mayor de 10 cms. y 4 de ellos, bazo de 25 a 30 cms. debajo del reborde costal. De los pacientes con leucemia linfóide crónica 10 tenían esplenomegalia menor de 15 cms. debajo del reborde costal. La esplenomegalia no fue observada en ningún caso de mieloma. Adenopatias fueron observadas en 10 pacientes con leucemia linfóide crónica y todos los pacientes con mieloma múltiple tenían dolores osteomusculares y lesiones óseas a los Rayos X.

Otros signos que tuvieron interés individual fueron: las ulceraciones en mucosa yugal, labios y amígdalas. Las Leucemides, eczema varicoso y úlcera de miembros inferiores. En un paciente con leucemia linfóide crónica quien tenía, además, criofibrinogenemia,

FIG N° 4.

SIGNOS MAS FRECUENTES EN 63 CASOS DE LEUCEMIAS AGUDAS



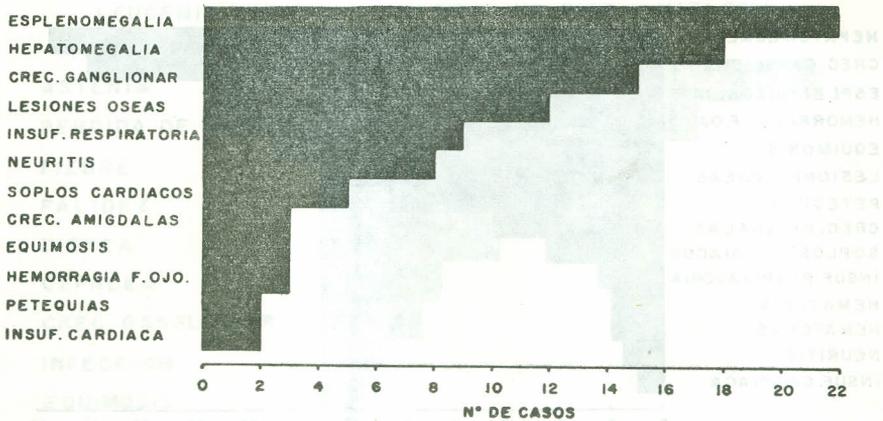
la biopsia de un borde de la úlcera mostró infiltrado leucémico. Hipertrofias gingivales se vieron tanto en las leucemias monocíticas como en la mieloides aguda. Trastornos digestivos y síndrome desinteriforme en varios casos, así como agriera, llenura postprandial y diarrea. Ocasionalmente se observó hematemesis, melenas o enterorragias. Escleroenfisema y edema de miembros inferiores en varios casos de leucemia linfóide crónica. Artritis, masas tumorales, disfonía y exoftalmos. Menometrorragias fue el síntoma de consulta inicial en algunos casos de leucemia aguda.

6° Resultado de los exámenes de laboratorio.

En el examen inicial de la sangre, en los pacientes con leucemias, uno de los hechos más constantes observado fue la anemia, la cual se produce por una disminución de la eritropoyesis secundaria a la proliferación leucémica y es agravada por la pérdida de sangre y la destrucción acelerada de los eritrocitos.

En las leucemias agudas, anemia grave, menos de 5 gramos %, se observó en 24 casos. Anemia severa, Hb. de 5 a 10 grms.%, en 31 casos. Anemia Moderada, de 10 a 13 cms.% de hemoglobina en 6 casos. Sin anemia únicamente dos casos. Lo cual da una frecuencia de anemia, en las leucemias agudas, del 95%.

FIG. N° 8
**SIGNOS MAS FRECUENTES EN 34 PACIENTES CON LEUCEMIAS
 CRONICAS**



En las leucemias crónicas tenían anemia grave. Hb. menor de 5 gms.%, cuatro casos. Anemia Severa, de 5 a 10 gms.º de Hb., 16 casos. Anemia Moderada en 8 casos. Seis pacientes con leucemia crónica no tenían anemia. La frecuencia de anemia, en este grupo de pacientes fue de 82,3%.

El recuento de Leucocitos tenía los siguientes datos significativos: en las leucemias agudas 37 casos (58,7%), tenían leucocitosis. De estas, 14 tenían recuento superior a 50.000 mm³, 8 casos tenían recuento leucocitario normal. En 18 casos (28,5%) había leucopenia, recuento inferior a 5.000 células por mm³.

En las leucemias crónicas 23 tenían Leucocitosis y de éstos 19 tenían recuento superior a 50.000 mm³; once casos tenían recuento normal o bajo, entre ellos, los 9 casos de Mieloma Múltiple.

Respecto al hallazgo de células inmaduras en sangre periférica, en las distintas leucemias agudas, observamos que, a excepción de las leucemias agudas indiferenciadas, todos tenían blastos circulantes en la proporción de 1% a 100%. Clasificando estas leucemias de acuerdo al número de leucocitos y la observación de células inmaduras circulantes tenemos la siguiente proporción:

Leucemia Aguda Aleucémica	5/63	7,95%
Leucemia subleucémica	21/63	33,4%
Leucemia Leucémica	37/63	58,5%

En el caso de las leucemias crónicas, prácticamente todas son de tipo leucémico o sea que tienen leucocitosis y células inmaduras circulantes, excepción hecha de los mielomas. En dos de ellos encontramos leucopenia, recuento normal en 6 y uno tenía discreta leucocitosis. Esta excepción está acorde con nuestra clasificación inicial de denominar los mielomas como leucemias sub o aleucémicas crónicas.

Otro dato que tiene interés en las leucemias agudas fue el número absoluto de neutrófilos por mm^3 . Su valor normal es de 3.000 mm^3 .

Recuento normal de neutrofilos solo se encontró en el 20,2% de los casos, el resto, 79,8%, tenía granulocitopenia. De éstos 28,6%, tenía agranulocitosis grave, menos de 500 granulocitos neutrofilos por mm^3 .

Esta observación no se halló en las leucemias crónicas, en las cuales 33 de los 34 casos tenían número de neutrofilos normales o aumentados.

La trombocitopenia fue otro hallazgo constante en las leucemias agudas. Menos de 150.000 plaquetas por mm^3 , fue hallada en el 92,0% de los casos. Trombocitopenia grave, recuento inferior a 50.000 mm^3 , se encontró en el 72,5%.

En las leucemias crónicas el 57,5% de los pacientes tenían plaquetas normales. En el 9,0% estaban aumentadas y unicamente en el 12,1% el recuento fue inferior a 50.000 mm^3 . Como vemos, un hecho constante en las leucemias agudas fue la pancitopenia: Anemia 95%, trombocitopenia en el 92% y neutropenia en el 79,4%. Como observación didáctica se debe tener en cuenta que paciente que consulte por astenia, palidez, fiebre, pérdida de peso y en el examen físico se halle adenopatias, hepatomegalias, esplenomegalias y hemorragias en el fondo del ojo y la sangre revele pancitopenia, es bastante sugestivo de tener leucemia aguda.

Otros datos de laboratorio hallados en los leucémicos fueron: a) Eritroblastos circulantes en proporción de 1 a 90%, más a menudo, menos de 5%, se encontró en el 30% de las leucemias agudas y en el 24% de las crónicas. b) Hiperuricemia se halló en 5 casos de leucemia aguda y en 6 casos de leucemia crónica. El valor más alto registrado fue 20.4 $\text{mgs.}\%$ en un paciente, quien por varios meses, se tuvo el diagnóstico. c) Las fosfatasas alcalinas en el suero estuvieron aumentadas en 8 casos.

Examen de medula ósea: Del protocolo de cada paciente leucémico se tabularon los siguientes datos: a) número de medulas nece-

sarias para el diagnóstico. b) Celularidad. c) Porcentaje de blastos en el primer examen diagnóstico.

a) En las leucemias agudas, en 58 casos una medula fue suficiente para confirmar el diagnóstico. En dos pacientes fueron necesarias dos medulas óseas en días y sitios diferentes. En otros dos leucémicos fueron necesarias tres punciones de medula ósea para confirmar el diagnóstico de anemia aplástica, probablemente inducida por Cloranfenicol, fue necesario hacer 5 punciones de medula ósea antes de confirmar el diagnóstico de leucemia monocítica. En conclusión, en el 92% de los pacientes leucémicos una medula ósea fue necesaria para confirmar el diagnóstico y en el resto se necesitaron más de un mielograma.

En las leucemias crónicas una medula ósea bastó para confirmar el diagnóstico en todos los casos.

Las punciones de medula ósea, se hacen de rutina en nuestro servicio, en la cresta ilíaca posterosuperior. Excepcionalmente y solo cuando hay escaras o procesos sépticos de cadera se hace en esternón. Las preparaciones para examen son a base de partículas medulares extendidas entre dos laminillas y coloreadas con Wright.

b) Respecto a la celularidad se obtuvo lo siguiente: en las leucemias agudas en el 30.1% se obtuvieron medulas aplásticas o hipocelulares, medulas óseas normocelulares en el 22.3% y medulas hipercelulares en el 47.7%.

En las leucemias crónicas, medulas hipoplásticas o hipocelulares se obtuvieron en el 15.7% de los casos, normocelulares en el 47% e hipercelulares en el 37.3%. En algunos casos de leucemia linfocítica crónica por estar las células leucémicas "empacadas" en la medula ósea la aspiración es seca o se obtiene material muy deficiente para examen. En estos casos ultimamente combinamos la aspiración con la biopsia con aguja de trefina.

c) El porcentaje de Blastos que solo lo tabulamos en las agudas porque en las crónicas no es práctico por el número tan reducido, hallamos lo siguiente: en el 79% de los casos había más del 50% de blastos en la medula ósea y el resto tenía blastos en proporción menor.

7º *Cambios de las proteínas sericas en las distintas leucemias*

De los 97 casos de leucemia se hizo electroferosis de proteínas sericas en cuarenta.

TABLA N° 3.

CAMBIOS PROTEICOS Y ELECTROFORETICOS EN 31 CASOS DE
LEUCEMIAS . 21 CASOS AGUDAS , 10 CASOS CRONICAS.

ENTIDAD	N° CASOS	PROT. TOT gm. %	ALBUMINA gm. %	ALFA 1 gm. %	ALFA 2 gm. %	BETA gm. %	GAMA gm. %
NORMAL	58	6.95	3.95	0.27	0.66	0.68	1.27
L. L. A	8	6.21	3.16	0.41	0.58	0.69	1.42
L. M. A	10	6.52	3.31	0.33	* 0.81	0.76	1.50
L. MON.	2	6.9	2.50	0.45	0.62	0.63	2.51
CEPA	1	6.9	3.76	0.33	0.73	0.99	1.75
L. L. C	7	6.07	3.26	0.40	0.78	0.66	0.95
L. M. C	3	6.06	3.65	0.32	0.52	0.53	1.03

Las proteínas totales se midieron por el método del micro-biuret. La electroferosis se hizo en papel por el método Spinco modelo R (8).

En la tabla N° 3 se observan los resultados obtenidos comparados con los valores normales de 58 personas. Tomando la variación de la normalidad con un margen de dos desviaciones standard cubrimos el 95% de la variación normal. El promedio obtenido es el siguiente:

En la Leucemia Linfoide Aguda obtuvimos, en promedio, valores normales. No obstante cuatro de ellas, tenían disminución de las proteínas totales y de la albúmina. Tres presentaban aumento de la Alfa 1 globulina, una de la Alfa 2 globulina, dos tenían hipergama globulinemia.

En los 10 casos de Leucemia Mieloide Aguda el promedio muestra aumento de la Alfa 2 globulina.

En el detalle individual de estos casos se observa hipoproteïnemia en tres, hipoalbuminemia en 7 e hipogama globulinemia en tres pacientes.

En un caso de leucemia monocítica se halló hipoalbuminemia y aumento de Alfa 1 globulina.

Fahen y Bogg (9) en 171 determinaciones en 82 pacientes con leucemias agudas el único hallazgo constante fue la elevación de la Alfa 2 globulina. Resultado corroborado por nosotros en las leucemias mieloides agudas. Un resultado frecuentemente obtenido en nuestros pacientes fue la disminución de la albúmina y de las pro-

teínas totales. Estos resultados pueden deberse a que muchos pacientes vienen al hospital en un estado terminal con franco compromiso hepático. Del total de 31 pacientes con leucemia aguda tenían hipogamaglobulinemia 3 e hipergamaglobulinemia 6 de ellos. Lo que sugiere que su alta susceptibilidad a las infecciones se debe preferentemente a su déficit de granulocitos circulantes y no a factores séricos.

El promedio de valores electroforéticos en la Leucemia Linfoide crónica y en la leucemia mieloide crónica estaban dentro de lo normal.

Cuatro de los siete pacientes con leucemia linfoide crónica, tenían hipogamaglobulinemia. Es una frecuente observación clínica la mayor susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones bacterianas. Es aceptado que la gamaglobulinemia disminuye con el progreso de la enfermedad. Farley y Scott (10) en su serie de 110 pacientes encontraron que el 20% tenían gamaglobulinas normales, el 60% hipogamaglobulinemia y solo el 3% hiperglobulinemia. La frecuencia de hipogama en pacientes con leucemia linfoide crónica varía entre el 19 al 75% (11).

Mieloma Múltiple: La utilidad diagnóstica de la electroforésis de proteínas sericas en el Mieloma está bien establecida y documentada. Osserman (12) afirma que prácticamente todos tienen electroforesis anormal en "pico" y del 50 al 65% tienen hiperproteinemia.

Se describen electroforéticamente tres tipos de mieloma: gama mieloma, beta mieloma y Alfa 2 mieloma, según se halle alguna de estas fracciones aumentadas en forma clara, bien definida, es decir que en el diagrama electroforético se observe una elevación semejante a la albúmina en "pico". Según su frecuencia, es más común el gama mieloma; menos frecuente, el beta mieloma y es raro, el Alfa 2 mieloma.

De los nueve casos de la presente serie 6 eran gama mieloma, dos beta mieloma y uno Alfa 2 mieloma. Seis tenían hiperproteinemia. Únicamente dos tenían proteínas de Bence Jones en la orina.

8º Tratamiento

En nuestros pacientes no hay propiamente un esquema de tratamiento ya que las drogas indispensables no se encuentran en el comercio y solo se obtienen fragmentariamente y en cantidad insuficiente. Desafortunadamente, por estas limitaciones, no se puede

hacer un esquema de tratamiento quimioterápico y cumplirlo durante toda su evolución.

Los esteroides, la radioterapia, los antibióticos y las transfusiones están al alcance de los pacientes; en cambio los antifólicos, la 6 mercaptopurina, la mostaza nitrogenada, el mileran, el clorambucil, el TEM, el Alkeran y el uretano no se encuentran en las farmacias.

De los pacientes con leucemia aguda 51 recibieron esteroides en la forma de Prednisona a la dosis de 1 mg. por kilo de peso diario hasta obtener la mejoría clínica y hematológica. Como mantenimiento, el doble de la dosis, un día a la semana. 6 mercaptopurina a la dosis de 2.5 mgs. por kilo de peso día, lo recibieron 24 de 63 pacientes, 14 de los cuales eran leucemias mieloides agudas.

Metotrexate a la dosis de 2,5 mgs, día por vía oral, lo recibieron 6 pacientes. Algunos pacientes esporádicamente han recibido "Trenimon" "Tem" y mostaza nitrogenada.

El complemento del tratamiento en las leucemias agudas ha consistido en medidas generales de enfermería: cuidado de mucosas con aseo y aplicación de tintura de yodo en sitio de aplicación de inyecciones. Se ha usado también medicación sintomática para el dolor, antibióticos para combatir la infección: Terramicina en 28, Penicilina en 20 Cloranfenicol en 19 casos, respectivamente. No se usaron antibióticos profilácticos. Transfusiones de sangre total se emplearon en 55 casos entre 1 y 17 botellas, en un caso de leucemia monocítica.

Recientemente se han publicado diferentes formas de terapia para las leucemias agudas. El esquema que más se emplea en los adultos es la asociación de 6 mercaptopurina y prednisona. Otra forma es la asociación de drogas VAMP: Vincristina, Ametopterin "Metotrexate", 6 mercaptopurina y prednisona. Zuelzer (13) describe que la medicación secuencial de corticoesteroides, 6 mercaptopurina y metotrexate aumentó la frecuencia de mejorías y la supervivencia, de niños con leucemia.

Las drogas que han demostrado su utilidad en la leucemia aguda son: 1º Antagonistas del ácido fólico "Metotrexate", 2º Antagonistas de las purinas "6 Mercaptopurina", 3º Corticoesteroides "Prednisona", 4º Agentes alquilantes "Ciclofosfamida" y 5º Alkaloides de plantas "Vincristina".

En términos generales, en el tratamiento de la leucemia aguda en adultos debe evitarse la medicación parenteral, buscar que el paciente no se aisle de su medio ambiente y conseguir que el paciente

continúe con sus actividades comunes. Es menester ayudar a estos pacientes médica y psíquicamente, y simultaneamente investigar nuevos y más efectivos agentes y métodos de tratamiento.

La forma como se trataron las leucemias crónicas fue como sigue: Esteroides a la dosis de un miligramo kilo peso/día, de Prednisona lo recibieron 14 pacientes. Diez de ellos con leucemia linfoide crónica. Mileran a lo dosis de 6 mgs. diarios hasta conseguir la mejoría clínica y hematológica, fue administrado en 7 casos de leucemia mieloide crónica. En general, en estos casos, se ha administrado mantenimiento de 2 mg. una vez a la semana. Radioterapia se empleó en 5 casos de leucemia mieloide crónica en dosis pequeñas repetidas, en región esplénica. Una paciente, con evolución total de cinco años, recibió tres tratamientos. Con radioterapia fueron tratados dos pacientes con leucemia linfoide crónica y un paciente con mieloma múltiple. Uretano a la dosis de 3 a 6 gms. día fue el tratamiento empleado en 6 casos de mieloma múltiple. Otros tratamientos esporádicos han sido "Trenimón", "Mustron" y fósforo radioactivo. Clorambucil y "TEM" en 3 casos, cada uno.

Otra medicación complementaria ha sido los antibióticos: Penicilina, Cloramfenicol y terramicina. Diez pacientes necesitaron transfusiones sanguíneas.

En la leucemia mieloide crónica la droga de escogencia es el "Mileran" o "Busulfan". Aunque está bien reconocida la efectividad terapéutica, en inducir mejorías, con la radioterapia del bazo, el fósforo radioactivo, el uretano, etc.

En la leucemia linfoide crónica, cuando necesita tratamiento, debe elegirse el Clorambucil o "Leukeran" aunque han demostrado su eficacia la mostraza nitrogenada y sus derivados como el T.E.M., también la ciclofosfamida, los esteroides y el fósforo radioactivo y la radioterapia.

En el mieloma múltiple la droga de escogencia, en la actualidad, es el "Alkeran" aunque se utilizan con buen beneficio sintomático el uretano, los esteroides y la radioterapia.

9° *Evolución y pronóstico.*

Mejoría completa se define como la normalización clínica acompañada de la desaparición de las células leucémicas sanguíneas y de la medula ósea. Mejoría parcial se obtiene cuando la mejoría clínica se asocia a disminución del número de células leucémicas en sangre y medula ósea.

En nuestros casos de leucemia aguda se obtuvo mejoría completa en 11 casos, el 17%. Seis de ellos eran leucemias linfoides, 4 leucemias mieloides y una leucemia monocítica. Mejorías parciales se obtuvieron en 21 casos, el 33% así: 7 leucemias linfoides, 9 leucemias mieloides, 3 leucemias a células cepas y 2 leucemias monocíticas. No hubo mejoría apreciable en 31 casos o sea el 49%: 12 leucemias mieloides, 10 leucemias linfoides, 7 leucemias monocíticas y 2 leucemias a células cepas. Las mejorías obtenidas fluctuaron entre algunas semanas hasta un año.

Es de aceptación general que los resultados obtenidos con la quimioterapia en la leucemia aguda en adultos es poco satisfactoria. Si bien en niños los esteroides y la 6 mercaptopurina inducen mejoría en el margen del 80%, en adultos es menos del 40%. Entre nosotros solo alcanzó el 20%. La mejor droga para tratar la leucemia mieloblástica es la 6 mercaptopurina aunque solo el 20% responden con mejoría completa, porcentaje corroborado por nosotros.

Según la revisión de Firkin y Moore (14) la frecuencia de mejoría completa espontánea en las leucemias agudas varía entre 0 y 10% y de presentarse dura en promedio 6 semanas. Roath, Israels y Wilkinson (15) en dos series de 193 y 203 pacientes tratados con esteroides obtuvieron mejorías completas en el 50% de pacientes con leucemia aguda.

En las leucemias crónicas se obtuvo mejoría completa en 10 casos (29.5%) de leucemia mieloides crónica, 3 casos de mieloma múltiple y 2 leucemias linfoides crónicas.

Mejoría parcial se obtuvo en 19 casos, 55.8% 18 leucemias linfoides crónicas, 5 mieloides y 4 mielomas. No respondieron a la terapia 5 casos, 14.8%, 2 casos de mieloma múltiple, 2 leucemias mieloides crónicas y una leucemia linfoides.

Estos últimos casos vinieron al hospital en su etapa final después de haber sufrido su enfermedad por varios meses y años sin ninguna medicación.

Las mejorías completas fluctuaron entre un mes y 3 años. Los períodos más prolongados se observaron en las leucemias mieloides crónicas.

El pronóstico de vida en nuestros pacientes se pudo valorar en el 90.5% de las Leucemias agudas seguidas desde su diagnóstico hasta la muerte. Treinta y un pacientes, el 51.5% murieron en el primer mes, antes de que el tratamiento se hubiera iniciado o tuviera alguna acción. En tres meses había muerto el 77% en 6 meses el 87% y en un año el 96.5%.

La media aritmética de supervivencia en meses de los pacientes fue de 3.0 meses. Esta cifra se debe en parte, a la relativa larga supervivencia de algunos pacientes, 24 meses, 21 meses y 15 meses.

En las leucemias crónicas hemos podido seguir la evolución del 95. % de los casos. La supervivencia media en la leucemia linfoide crónica fue de 2 años. La máxima supervivencia observada fue de 5 años. En la leucemia mieloide crónica la supervivencia media de 2.8 años. La supervivencia máxima observada fue de 5 años.

En los casos de mieloma múltiple la supervivencia media fue de 2.4 años. Entre los casos de nuestra serie existe un curioso caso de una paciente a quien en 1.948 tuvo el cuadro típico de mieloma múltiple: clínica, hematológica y radiologicamente. Una valoración exhaustiva en 1.965 demostró una mejoría completa espontánea. Como único indicio se veían lesiones cicatriciales, radiologicamente, en el cráneo.

Firkin y Moore (14) encontraron, en su revisión que la supervivencia media en pacientes con leucemia mieloide aguda es de 4.2 meses, en linfoides agudas de 3.6 meses y en leucemias monocíticas de 2.6 meses. En el análisis de 32 series con leucemia crónica no se observó diferencia, en sobrevivida, entre la leucemia mieloide crónica y linfoide y el promedio fue de 2.7 años.

Ariza Londoño (4) en su serie de 285 casos vistos en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá halló una supervivencia media de 5.3 meses. Es de advertir que sólo siguieron la evolución del 55% de los pacientes y que además, la mayoría, eran niños. Este mismo autor logró seguir la evolución del 31% de las leucemias crónicas, hallando una supervivencia media de 3 años.

10° *Enfermedades Asociadas.*

En las leucemias agudas hallamos el parasitismo intestinal en 16 casos. Los parásitos más frecuentes observados fueron: ascaris, anquilostomas y tricocéfalos, amiba histolítica y blantidium coli. La frecuencia de parasitismo en el personal que consulta al hospital es alto y la incidencia en el grupo de leucemias no es diferente de otros tipos de enfermos. Es costumbre nuestra en los pacientes leucémicos hacer tratamiento de sus parásitos, en especial, de las amibas porque al dar a estos pacientes los esteroides, la droga más empleada, la amibiasis se exagera y fuera de su cuadro disentérico puede complicarse por perforación intestinal.

Se observó paludismo en tres pacientes. Dos por *P. Vivax* y uno por *P. falciparum*. En uno de los casos se pudo comprobar que era de origen transfusional. Diabetes coexistió en 6 pacientes, tres con leucemia mieloide aguda y uno, respectivamente para las otras leucemias. Una de las pacientes con leucemia aguda indiferenciada estaba en embarazo. Tanto el parto como el producto de la concepción fueron normales. La leucemia se exacerbó poco después y la paciente murió rápidamente. Una paciente con leucemia linfoide aguda tenía además oligofrenia y Síndrome de Klinefelter.

En la serie de Roath, Israels y Wilkinson (15) en 580 leucemias agudas hallan como enfermedades asociadas en uno o dos casos, la enfermedad de Hodgkin, reticulosarcoma, quiste de ovario, diabetes melitus, diabetes insípida, hipertiroismo y 4 casos de tuberculosis,

En los casos de leucemias crónicas la asociación más común fue, de nuevo, el parasitismo intestinal, 15 pacientes. Diabetes se presentó en 5 casos, tres con leucemia linfoide crónica, uno con leucemia mieloide crónica y uno con mieloma múltiple. Diabetes coexistió en 11 pacientes leucémicos, número significativo que sugiere que esta entidad predispone a la leucemia. La frecuencia de diabetes en adultos en Colombia es del 3% (16). Paludismo se halló en un caso de leucemia mieloide crónica.

11° *Causas de muerte.*

En las leucemias agudas la causa más común fue la misma leucemia. Entre las complicaciones la anemia aguda fue la causa de muerte, en el 16.5%, hemorragia cerebral se presentó en el 14.7% y más común en la leucemia mieloide aguda. Septicemia fue terminal en el 11.7% y bronconeumonía en el 3.2%. Insuficiencia cardíaca congestiva fue la causa de defunción en el 9.6%.

Las complicaciones terminales en las leucemias crónicas fueron la anemia aguda, insuficiencia cardíaca congestiva y la bronconeumonía.

12° *Descripción de algunos casos especiales.*

Caso N° 1: H.H.U. N° 223809 C.G.T. Joven mujer de 15 años de Medellín. Ingresa al Servicio de Medicina Interna en Agosto de 1963. Hospitalizada por 4ª vez a causa de disfagia y epistaxis. Sus primeros ingresos fueron al Servicio de Oftalmología por tumoración orbitaria. Explorada y reseca una de las masas, el diagnóstico ana-

tomopatológico fue pseudotumor orbitario. Sus síntomas más constantes fueron la astenia, la adinamia, la anorexia, la disfagia y la epistaxis. En el examen físico se halló: ptosis, edema palpebral, exoftalmia, epífora, pérdida parcial de las pestañas del ojo derecho y esplenomegalia. Recibió también, como tratamiento 3.000 rad en campo temporal derecho. La sangre, que previamente había sido normal, mostró en la última hospitalización: hemoglobina de 6 gms.%, leucocitos 3.400 mm³. Diferencial: Neutrofilos 3%, linfocitos 69%, prolinfocito 14%, linfoblastos 9%, plaquetas 22.000 mm³. Medula ósea: franco predominio de linfoblastos. El tratamiento se hizo a base de esteroides, anabólicos, transfusiones y penicilina. El cuadro clínico empeoró con hemorragias múltiples y murió después de 23 días de hospitalización y una evolución total de la enfermedad de 2 años.

Comentario:

Este caso es interesante por tratarse de una leucemia linfoide aguda con iniciación en forma de Cloroma. Estas formas tumorales de la leucemia son más comunes en la leucemia mieloide y menos frecuentes en la leucemia monocítica y linfoide. Puede tratarse también de un linfoma linfoblástico con etapa final de Leukosarcoma.

Caso N° 2: R.G.L. H.H.U. N° 235866. Joven mujer de 16 años, empleada en oficios domésticos, de Rionegro, Antioquia. En Noviembre de 1.961 tuvo blefaritis y forunculosis, mejoró espontáneamente. Episodio similar se repitió en Abril y Junio de 1.962. Recibió como medicación Cloramfenicol 17 gms. En Agosto del mismo año fue hospitalizada por astenia, palidez, fiebre y dolor en hipocondrio izq., hemorragias múltiples y visión borrosa. En el examen físico se halló palidez, temperatura 38°, hemorragia en fondo de ojo, gingivorragia, taquicardia, y soplo sistólico grado 2. La sangre reveló anemia, agranulocitosis y trombocitopenia. Cuatro exámenes de medula ósea, en días y sitios diferentes, mostraron aplasia medular. Con el diagnóstico de anemia aplástica inducida por Cloramfenicol fue tratada con anabólicos, esteroides, sangre y penicilina. La paciente se mejoró completamente clínica y hematológicamente. A los 6 meses la paciente desarrolló anemia y diátesis hemorrágica. La sangre mostró anemia, trombocitopenia y leucocitosis de células inmaduras. Por estudio de sangre y medula ósea se hizo el diagnóstico de Leucemia monocítica. Tratada con 6 Mercaptopurina y esteroides, tuvo una mejoría completa por cuatro meses. En Mayo de 1963 recayó en su leucemia y murió poco después de bronconeumonía estafilococcica abscedada.

Comentario:

Llama la atención en esta historia los repetidos episodios infecciosos. Al hallazgo de anemia aplásica después de la administración de Cloramfenicol y posteriormente el desarrollo del cuadro leucémico.

Las drogas reconocidas como causantes de depresión medular son potencialmente leucemogénicas y hay publicaciones sugiriendo como causante de leucemia el Benzol, los arsenciales, las sulfas, el cloranfenicol, el hexaclorociclohexano, la fenilbutazona (17). A pesar de que la casuística no es numerosa y no se ha demostrado plenamente que estas drogas puedan producir leucemia, tampoco se ha demostrado que no sean la causa de ella.

Caso N° 3: F.C.T., mujer de 23 años, casada, natural y residente en Ayapel, Córdoba. En Octubre de 1957 consultó por sensación de "llenura" en hipocondrio izq., cefalea, dolores estomacales, fiebre nocturna. Al examen se halló: gingivorragia, ingurgitación yugular, dolor esternal, hepatomegalia de 4 cms. drc. esplenomegalia hasta fosa ilíaca derecha y pequeñas adenopatías cervicales. Por sangre y médula ósea se hizo el diagnóstico de Leucemia mieloide crónica. Fue tratada con radioterapia sobre bazo. Recibió un total de 1.350 rad. Tuvo mejoría clínica y hematológica durante 3 años. Durante este tiempo tuvo un niño normal. En 1.960 recayó de su enfermedad y fue tratada con 750 rad. en bazo, induciéndose mejoría nuevamente. En Agosto de 1.961 tuvo exacerbación de su enfermedad y nuevamente recibió terapia con 600 rad. en área esplénica y poco después se dió de alta por mejoría. En Abril de 1.962 tuvo un niño sano. Su último ingreso fue en Agosto de 1.962 por recaída de su leucemia. Fue tratada con "Mustron" 50 mgs. diarios por cinco días. Con mejoría discreta se dió de alta. La paciente murió en Octubre de 1.962.

Comentario:

Tiene de interés esta paciente con leucemia crónica, que se trató casi exclusivamente con radioterapia obteniéndose con la primera de ellas, una mejoría de tres años y un total de supervivencia de cinco años, el máximo de nuestra serie, en esta enfermedad. Es llamativo el haber tenido dos hijos durante su enfermedad y hasta la evolución actual normales.

Caso N° 4: R.U.F. Carpintero de 85 años, de Medellín. En Febrero de 1963 consultó por melenas, anemia intensa e insuficiencia cardíaca congestiva de 10 días de evolución. Fue tratado con trans-

fusiones y digitales, mejorando su cuadro clínico. En el laboratorio se halló anemia moderada, linfocitosis y la medula ósea constituida, casi en su totalidad, por células linfoides maduras. Se hizo el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica. Se inició terapia con esteroides, Prednisona 60 mgs. diarios durante 15 días obteniéndose mejoría clínica y hematológica. Se continuó la terapia con prednisona a la dosis de 60 mgs. una vez a la semana.

En Abril del mismo año presentó fiebre, cefalea, vómito postprandial, somnolencia y rigidez de nuca. Al examen se halló paciente obnubilado que no responde a estímulos dolorosos. Pulso 100 por minuto, temperatura 38°, presión arterial 120/80. Fondo de ojo normal, rigidez de nuca. Disminución del murmullo vesicular y estertores roncantes disminuidos. Cardiomegalia. La sangre mostró leucocitosis, linfocitosis, Glucosa 134 mgs. y curva de glicemia tipo diabético. Líquido cefalo raquídeo tenía aumento de proteínas y células. Al examen directo con tinta china, se evidenciaron formas de criptococos meningitis que se confirmó con el cultivo. Se inició terapia con anfoteracín B, 50 mg. por vía venosa. Durante la aplicación de la cuarta dosis, previa administración de aspirina y antihistamínicos, el paciente presentó fiebre, escalofrío, sudoración y cianosis. Se suspendió la terapia, se administraron estimulantes cardio-respiratorios y oxígeno, no obstante, el paciente murió.

Comentario:

Este paciente es el de más edad en nuestra serie, 80 años y tenía asociadas tres enfermedades: Leucemia linfocítica crónica, diabetes y meningitis por criptococos. Esta última entidad, de escasas descripciones en Colombia.

13° *Comentario sobre etiología.*

Poca evidencia hemos podido vislumbrar, en nuestros pacientes leucémicos, acerca de la causa o causas que les desencadenó la enfermedad. Situación similar se observa en las diferentes series descritas en otras partes del mundo. Esto ha motivado, en la última década, la aplicación de la investigación epidemiológica la cual ha suministrado evidencia de que la radiación ionizada y las alteraciones cromosómicas tienen su papel en la génesis de la leucemia. Por contraste, la evidencia epidemiológica de la etiología viral de la leucemia humana, es escasa; aunque por el principio de la unidad bioló-

gica esta etiología es la más llamativa por el hecho demostrado, que es un virus el causante de la leucemia en, las aves, las ratas y los ratones.

Radiación ionizada.

Las experiencias recolectadas, hasta el presente, se resumen en la forma siguiente: a) Los individuos crónicamente expuestos a las pequeñas dosis de radiación tienen mayor susceptibilidad a la leucemia. La frecuencia de la leucemia en médicos es 1.7 veces mayor que en la población general (18) y entre los médicos radiólogos la frecuencia es 9 veces más que en colegas de otras especialidades. b) Qué papel leucemogénico tienen las dosis terapéuticas de rayos X? Desde 1955 se ha documentado (19) que la incidencia de la leucemia es mayor en pacientes con espondilitis anquilosante tratados con rayos X a dosis totales de 12.000 o más rads., en períodos de meses o años. Lo mismo se ha publicado y hemos tenido algunos ejemplos personales, en pacientes tratados en forma similar para bursitis. A menor edad de la persona, mayor es la potencialidad leucemogénica de la irradiación. Es alta la frecuencia de la leucemia en niños irradiados por crecimiento tímico (20). Aun las radiografías durante el embarazo no están exentas de peligro potencial. La Doctora Steward (21) ha demostrado que en el examen de factores desencadenantes en niños leucémicos y comparando con controles normales, hay un número significativo de niños con leucemia cuyas madres tuvieron radiografías diagnósticas abdominales durante el embarazo. Witts (22) estima que cerca del 15% de todas las muertes por leucemia en población general, son causadas por la irradiación. Cuál es el poder leucemogénico de dosis grandes y únicas de radiación? El bombardeo atómico de los Americanos a Hiroshima y Nagasaki en 1.945 constituyó, indirectamente, un experimento cósmico de los efectos humanos, de una gran dosis de radiación ionizada. Los pocos sobrevivientes al blasto atómico se han seguido observando diariamente por grupos de investigadores y se han sacado las siguientes conclusiones: 1º El número de pacientes leucémicos es significativamente mayor y su frecuencia es lineal a la dosis de radiación recibida, 2; los tipos de leucemia observados son preferentemente leucemia granulocítica crónica y aguda, 3. Al tiempo mínimo entre la radiación y la aparición de la leucemia fue de tres años, el número máximo de leucémicos está entre 4 y 8 años y parece que el riesgo continúa aun después de 20 años, 4. La dosis mínima total de irradiación potencial leucemogénica es de 100 rad. (23).

Cromosomas.

El avance en métodos citogenéticos que permiten una clasificación adecuada del cariotipo y definir la morfología de las cromosomas ha sido adelantado en el estudio de las leucemias. El método más empleado es el cultivo a corto plazo, de sangre periférica o medula ósea a la cual se le ha añadido un inhibidor de la mitosis, como la colchicina, que aumenta el número de células en metafase.

La leucemia crónica es la entidad donde con más constancia, se ha encontrado anormalidad cromosómica. Esta consiste en la pérdida de un segmento de un cromosoma acrocéntrico pequeño que bien puede deberse a delección o translocación. El cromosoma anormal es el cromosoma 21, en la clasificación de Denver, y ha sido llamado cromosoma Philadelphia o Ph', en reconocimiento a la ciudad donde fue descubierto inicialmente, (24). En un poco más del 90% de casos evidentes de leucemia mieloide crónica se encuentra el cromosoma Ph'. Por el hecho de no observarse el cromosoma Ph' en cultivos de piel o de linfocitosis se cree que es una anormalidad adquirida. Cuando se efectúa la mejoría clínica y hematológica en pacientes con leucemia mieloide crónica, por medio de drogas, los cultivos de medula ósea continúan positivos para cromosoma Ph'.

No está plenamente demostrado qué sucede al cromosoma Ph' cuando la leucemia mieloide crónica se convierte en aguda o blástica. Los estudios hechos hasta el presente y en especial los cultivos de medula ósea, indican que el cromosoma Ph' persiste y aparecen otras anormalidades propias de la leucemia aguda lo cual indica que en las células leucémicas alteradas aparecen nuevas mutaciones que llevan a una expresión neoplásica más florida.

En la leucemia linfocítica crónica, en general, se observan anormalidades cromosómicas. No obstante Gunz y asociados (25) descubrieron en dos familiares con leucemia crónica y en otros miembros sanos de la familia, la pérdida de los brazos cortos del cromosoma 21 y esta anormalidad ha sido denominada cromosoma Christchurch o CH'. Esta anormalidad ha sido hallada en los leucocitos circulantes, y en cultivos de piel, por lo cual, parece ser una anormalidad heredada.

De los diferentes tipos de leucemia, la linfocítica parece tener la máxima frecuencia familiar y exclusiones geográficas. Prácticamente no existe entre los Japoneses este tipo de leucemia.

En las leucemias agudas se han hallado multitud de anormalidades cromosómicas a tal punto que se sugiere que cada caso tiene

su propia anormalidad. En general las alteraciones más constantes son el aumento del número del cromosomas (poliploidias) y cambios en las estructuras de las cromosomas. En determinado caso, la anormalidad que se presenta, parece permanecer constante durante el curso de la enfermedad y es peculiar a las células leucémicas. No se observa en la serie roja o en los megacariocitos. Con la mejoría hematológica, inducida por droga, las anormalidades cromosómicas disminuyen o desaparecen y al recaer la enfermedad las mismas anormalidades iniciales siguen constantes. No se ha encontrado correlación entre las alteraciones cromosómicas y el pronóstico del paciente o su respuesta a la quimioterapia.

Los niños con Mongolismo que, en su inmensa mayoría, poseen un cromosoma extra "Trisomia del cromosoma 21" tiene una susceptibilidad a la leucemia aguda de 20 a 50 veces mayor que la población general. Una vez que se presenten en estos pacientes la leucemia aguda, "Síndrome de Down", aparecen nuevas anormalidades cromosómicas que después del tratamiento exitoso regresan a sus 47 cromosomas y su Trisomia 21.

Aun no se sabe si las alteraciones cromosómicas de las células leucémicas son manifestaciones primarias o secundarias. Sólo los pacientes con trisomia del cromosoma 21 (Mongolismo) que son susceptibles a la leucemia aguda y las personas con cromosomas CH' que, probablemente, son candidatos a tener leucemia linfóide crónica muestran evidencia primaria de alteraciones cromosómicas. Las alteraciones cromosómicas observadas en las leucemias agudas y en la mielóide crónica parecen ser secundarias.

Las anormalidades halladas en el cromosoma 21: trisomia del mongolismo, cromosoma PH' de la leucemia mielóide crónica, cromosoma CH' de algunos casos de leucemia linfóide crónica y la ausencia de fostasas alcalinas en los leucocitos de los pacientes con leucemia Mielóide crónica ha hecho surgerir que en este cromosoma radican los genes que regulan la leucopoyesis. La alteración de este cromosoma puede deberse a un defecto hereditario o a una alteración adquirida que predispone a la neoplasia que sólo se manifiesta clínicamente cuando hay mutaciones adicionales por causas, hasta el presente, no definidas. De los pacientes con trisomia del 21 y de las personas expuestas excesivamente a la radiación, sólo algunas desarrollan la leucemia.

Virus:

La teoría etiológica infecciosa viral de la leucemia humana ha sido reabierta recientemente por Gross (26) al demostrar que en determinada cepa de ratones la leucemia es causada y propagada por un agente similar a los virus. Dmochowski y Grey (27), empleando el microscopio electrónico, demostraron en tres casos humanos de leucemia linfoide aguda cambios celulares similares a los observados en la leucemia de ratones. La observación de partículas similares a la virus ha sido descrita en medula ósea de pacientes con leucemia mieloide aguda (28).

Negroní en 1964 (29) demostró la presencia de agentes citopáticos en cultivos de células de riñón de embrión humano con líquido de medula ósea leucémica. En estos cultivos Grist y Fallon (30), demostraron la presencia de un micoplasma (organismo similar al pleuro-neumonía). Se diferenció de los virus porque su efecto citopático podía inhibirse con algunos antibióticos y poder cultivarse en medio de agar sin células. En un nuevo estudio de Fallon y colaboradores (31), revisando el material anterior, han concluido que de 59 cultivos, 8 inoculados con medula de leucemia aguda, fueron positivos para el mismo micoplasma, identificado serológicamente como *Mycoplasma Pulmonis*. 18 cultivos inoculados con medulas de leucémicos fueron negativos, lo mismo que 33 cultivos inoculados con medulas de pacientes no leucémicos.

Los interrogantes probables sobre el *Mycoplasma Pulmonis* son: a) es un contaminante no relacionado con la leucemia? b) Ya que las células leucémicas tienen un déficit inmunitario y una alteración metabólica, este germen puede ser un invasor secundario? O bien c) El *Micoplasma* podría ser el agente causal de la leucemia? Si bien la respuesta definitiva no se conoce, son avances evidentes en las investigaciones de la etiología de la leucemia.

Por otras fuentes se conoce que tanto algunos micoplasmas y virus, son capaces de inducir cambios cromosómicos como rompimientos y paliploidias y también en cultivos de células humanas, pueden ocasionar subdivisiones celulares con propiedades biológicas alteradas.

A pesar de estos estimulantes hallazgos no hay evidencia epidemiológica sustancial de que la leucemia sea de origen viral. No se ha demostrado solución de coexistencia de madre leucémica y el hijo. De cerca de 300 casos de madres leucémicas que han tenido hijos vivos sólo en un caso, el niño tuvo leucemia a los 9 meses, lo cual

sugiere que de haber infección "in utero" esta es inocua o de muchos años de latencia.

RESUMEN

Se ha hecho un estudio sobre Leucemia en adultos en la ciudad de Medellín, Colombia. La tasa de mortalidad para la Leucemia, en esta ciudad es de 4,6 por 100.000 habitantes.

De 97 pacientes observados en un período de 4 años, 63 casos o 65% fueron agudas y 34 leucemias crónicas o sea 35%. La distribución en las agudas fue: 5.7% indiferenciadas, 23.3% linfoides, 25.4% mieloides y 10.3% monocíticas. En las leucemias crónicas la distribución fue: 13.4% linfoides, 12.4% mieloides y 9.2% mieloma múltiple.

La mayor frecuencia de leucemia aguda fue en la 2ª década de vida. En la leucemia mieloides en la 4ª década. La linfoides crónica en la 6ª década. Se observó discreto aumento de la leucemia en varones: relación de 1.1: 1, para las agudas y relación de 1.4: 1, para las crónicas.

No se observó diferencia significativa entre la frecuencia de leucemia, entre el área urbana y el área rural.

En el examen hematológico inicial de las leucemias agudas lo más constante fue la anemia (82.3%), agranulocitosis (79.4%) y trombocitopenia (92.0%). Se presentan otros hallazgos de las leucemias agudas y crónicas.

En las leucemias agudas una medula ósea confirmó el diagnóstico en el 92% de los casos. El 8%, por presentar medulas aplásticas, fue necesario más de una medula ósea para el diagnóstico. Se comenta sobre la celularidad de las medulas óseas, porcentaje de blastos y células imaturas, tanto en las leucemias agudas como crónicas.

Se describen los cambios proteicos y electroforéticos en las leucemias agudas, crónicas y la utilidad diagnóstica en el mieloma múltiple.

Se comenta su tratamiento médico y quimioterápico.

La quinta parte de las leucemias agudas tuvieron mejoría completa hasta de un año, inducida por la quimioterapia.

Tanto en las leucemias agudas como crónicas se halló como enfermedad asociada la diabetes melitus (11.3%), también el parasitismo intestinal y el paludismo en 4 casos.

Se siguió la evolución de los pacientes en más del 90%. La causa más común de muerte fue la leucemia misma. Hemorragia cere-

bral ocasionó el desenlace en el 16.5% de los pacientes y septicemia en el 11.7%.

En las leucemias agudas el 51.5% murieron el primer mes después del diagnóstico. El promedio de vida fue de 3 meses. La máxima supervivencia fue de 24 meses. La supervivencia media de las leucemias linfoides crónicas fue de 2.0 años, de la mieloide crónica de 2.8 años. En el mieloma múltiple de 2.4 años.

Se describen las historias de cuatro pacientes de interés especial: cloroma; forma aplásica secundaria a la administración de cloramfenicol y muerte como leucemia monocítica; leucemia mieloide crónica, tratada en tres ocasiones con radioterapia esplénica y supervivencia de cinco años; y como último caso, paciente de 80 años con leucemia linfóide crónica, diabetes y criptococosis.

Se comentan algunos aspectos etiológicos de leucemia: radiación ionizada, alteraciones cromosómicas y estudios sobre virus.

SYNOPSIS

A clinical study of 97 Leukemic patients has made in Medellín, Colombia. The frequency of leukemia in Colombia is calculated in 4.6 per 100.000 habitants. Of these patients observed, during a four year period, 65% were acute leukemias and 35% were chronic leukemias. The classification of the acute leukemias was: 25.4% myeloblastic; 23.3%, lymphoblastic; 10.3% monoblastic and 5.7% stem cell leukemia. In the chronic forms: 13.4% were lymphoid, 12.4%, granulocytic and 9.2% multiple myeloma.

A slight predominance of males was found. No significant difference was observed in the frequency of leukemia between urban and rural areas. The age distribution, symptomatology and clinical finding were presented in graphs.

Initial examination, in cases of acute leukemia, showed: anemia 82.3%, agranulocytosis 79.4%, thrombocytopenia 92.0% of the cases. Electrophoretic changes observed in the different leukemias were described.

In the acute leukemias 51.5% died within the first month after diagnosis. The mean survival was 3 month. The mean survival in chronic leukemias were: Lymphocytic 2.0 years, granulocytic 2.8 years and multiple myeloma 2.4 years. The clinical evolution of the patients was followed in a 90%.

The treatment was described and commented. A complete remission was observed in 1/5 of the acute leukemias.

Diabetes mellitus (11.3), intestinal parasites and malaria were diseases associated to Leukemia.

Four anual cases are reported and etiological aspects related to ionizing radiation, chromosomic alterations and virus were discussed.

R E F E R E N C I A S :

- 1 Restrepo M. Alberto: Leucemia aguda en adultos. Antioquia Médica 6: 275-288, 1956.
- 2 Mendoza P. César: Leucemia. Rev. Fac. Medicina Bogotá. 16: 1339-1401, 1948
- 3 Correa H. Alfredo: Leucemia mieloide crónica. Antioquia Médica. Medellín. 1: 498-514, 1955.
- 4 Ariza L. A.: Tratamiento de las Leucemias. Tribuna Médica. 5: N° 216, noviembre 29 de 1965.
- 5 Gaitán E.: Comunicación personal.
- 6 Ward, G.: The infective theory of acute Leukemia. Brit. J. Chis. Dis. 14: 10, 1917.
- 7 Gunz, F. W. and Hough, R. F.: Acute Leukemia over the age of fifty. Blood 11, 882, 1956.
- 8 Manual Spinco Model R. paper electrophoresis system operatin Instruction. Belmont. California Spinco division. Bekmen in instruments, Inc. 1955.
- 9 Fahey, J. L., and boggs, D. R.: Serum protein changes in malignant diseases. I. Acute Leukemia. Blood 16: 1479, 1960.
- 10 Fairley, G. H., and Scott, R. B.: Hypo gammaglobulinemia in chronic Lymphocytic Leukemia. Brit. Med. J. 2: 920, 1961.
- 11 Scharff, M. D., and uhr. J. W.: Immunologic deficiency disorders Associated with Lymphoproliferative disease. Seminars in Hematology. 2: 47, 1965.
- 12 Osserman, E. F.: Plasma cell myeloma. II clinical aspects. New Engl. J. Med. 261: 952, 1959.
- 13 Zuelzer, W. W.: Implication of long-term survisal in acute stem cell Leukemia of childhood treated with composite cyclic therapy. Blood 24: 477, 1964.
- 14 Firkin, B. and Moore, C. V.: Clinical manifestations of Leukemia. Am. J. Med. 28: 764, 1960.
- 15 Roat, S., Israels, M. C. G., and Wilkinson, J. F.: The acute Leukemias: A study of 580 patients. Auaf. J. Med. 33: 257, 1964.

- 16 Agualimpia. C. Encuestas de morbilidad en Colombia. (Comunicación personal).
- 17 Clerkson, B. D. and Burchenal, J. H.: Progress in Leukemia. Progress in clinical cancer. Grune & Stratton. New York, 1965.
- 18 Hevshaw, P. S. and Hawkins, J. W. Incidence of Leukemia in phisicians. J. Nat: cancer. Inst. 4: 339, 1944.
- 19 Van Swaay. H.: Aplastic anemia and myelod Leukemia after irradiation of the vertebral column-Lancet 2: 225, 1955.
- 20 Simpson, C. L., Hempelmann, L. H. and Fuller, L. M.: Neoplasia in children treated with X-rays infancy for thymic enlargement. Radiology 64: 840, 1955.
- 21 Stewart, A. J., Webb, J. Giles, D. and Hewitt. D.: Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. Lancet 2: 447, 1956.
- 22 With, L. J.: Recent work on Leukemia in man. Brit. M. J. 1: 1197, 1957.
- 23 Heysel, R., Bertrand Brill, A., Woodbury, L. A., Nishimura. E. T., Ghose, T., Hoshino, T., and Yamaski, XI: Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. Blood 15: 313-331, 1960.
- 24 Nowell, P. C., and Hungerford, D. A.: A. minute chromosome in human chronic granulocytic Leukemia. Scieince 132: 1479, 1960.
- 25 Gunz, F. W. Fitzgerald, P. H., and Adams, A.: An abnormal chromosoma in chronic Lymphocytic Leukemia. Brit. M. J. 2: 1097, 1962.
- 26 Gross. L.: Transmisible mouse Leukemia: Biological properties of the mouse Leukemia agent. Ciba foundation symposium on Leukemia research. P. 76. Boston Little Brown and Co. 1954.
- 27 Dmochowski, L., and Grew, C. E.: Sub cellular structures of possible viral origen in some mammelian tumors. Ann. N. Y. Acad. Sci. 68: 559, 1959.
- 28 Beard, J. W.: Virus tumors in cancer research. Stern Symposium. Feb. 24 N. Y.
- 29 Negroni, G.: Isolation of virus from Leukemic Patiens. Brit. Med. J. I: 927, 1964.
- 30 Grist, N. R. and Fallox, R. J.: Isolation of viruses from Leukemias patients. Brit. Med. J. 2: 1263, 1964.
- 31 Fallon, R. G., Grist, N. R., inna N. D. R., Lemcke, R. M., Negroni, G., and wood, D. A.: Furter studies of agents isolated from tissues cultures inoculated with human Leukemia Bone-marrow. Brit. Med. J. 2: 388, 1965.

EL ESTADO ACTUAL DEL TRASPLANTE DE ORGANOS +

DR. JAIME BORRERO R. **

Los investigadores se enfrentan a tres grandes problemas: el primero son los aspectos éticos (1); el segundo lo constituyen los aspectos técnicos de obtención, conservación y colocación del injerto y el tercer problema, con mucho el más formidable, lo constituye la incompatibilidad de los homoinjertos (2): Si se colocan autoinjertos y homoinjertos de piel en el tronco del conejo, los autoinjertos sufren una fase de cambios reparativos incluyendo hiperplasia de la epidermis, pero luego se adaptan muy bien. Los homoinjertos, en contraste, se adaptan al comienzo y adquieren una irrigación excelente, pero prontamente se inflaman, se edematizan, se infiltran por leucocitos mononucleares principalmente linfocitos pequeños e histiocitos; cesa la irrigación y el drenaje linfático, se alteran los vasos sanguíneos; hay desintegración y separación de toda la piel y todo el injerto se transforma en un área necrótica. Este proceso de destrucción se denomina la reacción del homoinjerto y se completa generalmente dentro de las dos semanas siguientes al trasplante. Los injertos que se hacen entre individuos de composición genética idéntica, como los gemelos homocigotes, se denominan isoinjertos y se comportan en todos los aspectos como los autoinjertos.

+ Trabajo presentado a la Academia de Medicina de Medellín.

** Profesor, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

BASES GENÉTICAS DE LA INCOMPATIBILIDAD DEL HOMOIJERTO (2)

Los isoantígenos celulares que provocan las reacciones del homoinjerto son muy complejos y sus determinantes se designan con el nombre de genes de histocompatibilidad, los que tienen localizaciones en los cromosomas conocidas con el nombre de parcelas de histocompatibilidad. En cada una de estas parcelas puede presentarse toda una serie de familias de genes alternativos o aleles: la base genética de la aceptación permanente de un injerto consiste simplemente en que cada uno de los genes de histocompatibilidad del dador deben estar representados en el huésped, de tal manera que no estén confrontados con ningún isoantígeno extraño al trasplante. Al presente no hay información de importancia respecto al número de parcelas de histocompatibilidad en el hombre; en el ratón, la especie mejor estudiada, existe una parcela de histocompatibilidad principal: la denominada H2, que parece predominar sobre todas las otras en términos de potencia y a la cual se le han identificado no menos de 20 aleles diferentes que son los que van a determinar la formación de anticuerpos humorales. Se han identificado más de 33 especies distintas que caracterizan en forma colectiva a esta parcela inmunológica. Existe una fuerte evidencia experimental de que la especialidad antigénica determinada por esta parcela H2 se asocia a lipo-proteínas presentes en la fracción microsómica de células linfoides homogenizadas. Las células inmunológicas competentes se localizan en los varios tejidos linfoides del organismo y en los pequeños linfocitos circulantes. Por lo tanto es concebible que el estímulo antigénico sea trasplantado del homoinjerto a los nódulos linfáticos regionales por los pequeños linfocitos, los que después de llegar al injerto por la circulación lodejan por los linfáticos eferantes. Unos de estos pequeños linfocitos, responden diferenciándose en grandes células pironinofílicas, las que a su vez producen más pequeños linfocitos que circulan por la sangre y pasan al injerto destruyéndolo.

Tolerancia Inmunológica.

La vida de los homoinjertos se puede prolongar por medio de procedimientos no específicos en el sentido que deprimen la respuesta del huésped a los homoinjertos en general. Estos incluyen: la irradiación total; la inyección de ciertas sustancias coloidales tales como el azul tripan; el tratamiento con hormonas corticoesteroides; la in-

yección de proteínas séricas o análogos metabólicos y la timectomía neo-natal, métodos que dan por resultado una insuficiencia funcional del tejido linfoide o bien la disminución de los linfocitos circulantes. Otros tratamientos son específicos porque deprimen solo ciertas vías de la respuesta inmunológica dirigidas contra ciertos antígenos, dejando al animal con un mecanismo de defensa inmunológica perfectamente intacto. El más importante de éstos se basa en el "principio de tolerancia inmunológica": estudios verificados principalmente en ratas, han demostrado que la inoculación de animales recién nacidos con suspensiones celulares homogenizadas derivadas de tejidos de una variedad de tipos histológicos como por ejemplo el bazo, la médula ósea, los leucocitos, los linfocitos, producen en el huésped tolerancia a homoinjertos de piel, adrenales, ovarios, tiroides y otros tejidos y constituye evidencia de que no hay una especialidad tisular en la reacción de tolerancia. La tolerancia es el resultado de una insuficiencia de los mecanismos específicos centrales de respuesta inmunológica del huésped.

Inducción de Tolerancia en Animales Adultos.

Requiere su exposición a dosis masivas de antígeno en forma celular viviente; ésto se puede obtener mediante una sola dosis masiva o en forma más efectiva por la administración repetida de dosis altas de células o bien manteniendo al sujeto de experiencia en unión parabiótica con otro animal, usualmente un híbrido como fuente crónica y abundante de antígenos celulares a los cuales se hace tolerante el primer animal. La tolerancia puede facilitarse mediante el tratamiento con antagonistas metabólicos o mediante la irradiación sub-letal, junto con la administración de la inyección celular homólogo.

Reacciones del Injerto hacia el Huésped.

Una grave complicación de los intentos de producir tolerancia a los homoinjertos, mediante inoculación de suspensión de células derivadas de tejidos linfopoyéticos de dadores adultos en receptores fetales o infantiles, es la producción de una enfermedad caquetizante que es denominada en términos puramente descriptivos enfermedad del pigmeo, la que por lo menos en roedores, se caracteriza por una cesación súbita del crecimiento, acompañada de diarrea y de la aparición de anomalías de la piel y amaciación progresiva. Las reacciones patológicas más precoces aparecen en los tejidos linfopoyéti-

cos del huésped con producción de hiperplasia del bazo y de los ganglios linfáticos y luego atrofia, acompañada de una pérdida de la organización folicular. El timo sufre una atrofia progresiva y se presenta una discrasia de la medula ósea y de la sangre con anemia hemolítica y una reacción positiva a la prueba de antiglobulinas. La evidencia experimental indica que ésta es una enfermedad inmunológica causada por la reacción de las células inmunológicas competentes y maduras inoculadas, contra los antígenos que las confrontan en su nuevo huésped, o sea, es una reacción del injerto contra el huésped. Hay una serie de síndromes semejantes denominados enfermedades homólogas, determinadas por la disparidad genética entre dador y huésped, cuyo denominador común es el compromiso predominante de los tejidos linfoides del huésped.

Hay varias maneras de prevenir la enfermedad del pigmeo, algunas de las cuales son aplicables a los otros síndromes homólogos. Estas incluyen: 1) La utilización de inoculaciones preparadas de tejidos de dadores muy jóvenes, o de dadores cuyas células son genéticamente tolerantes hacia los antígenos de los posibles huéspedes. 2) El tratamiento del huésped con antimetabolitos como la ametopterina o e Ilmurán, que pueden testruir las células inmunológicamente competentes presentes en la inoculación o permitir que se hagan tolerantes a su huésped. 3) El tratamiento de los huéspedes con isoanti-sueños específicos, que probablemente destruirán la mayor parte de las células homólogas disociadas (2).

Los linfocitos pueden eliminarse por cualquiera de los siguientes métodos: 1) por el uso de suero inmune-antilinfocítico (3), 2) por la irradiación selectiva mediante un isótopo emisor de radiaciones beta (4). 3) mediante drenaje del conducto torácico (5). El resultado es una disminución marcada de los linfocitos o una reducción de las globulinas inmunes; reducción de la producción de anticuerpos contra el antígeno primario; disminución de la hipersensibilidad inmediata y retardada en injertos de piel y prolongación de la supervivencia de trasplantes cutáneos.

Para el almacenamiento y conservación de órganos antes del trasplante se ha usado la hipotermia, la administración de oxígeno hiperbárico, la perfusión intermitente, o la combinación de todas estas modalidades (6).

Los estudios de histocompatibilidad, la clasificación adecuada del recipiente y del posible dador se hará simple y relativamente práctica en el futuro inmediato.

Trasplantes de Páncreas. - Los primeros injertos con reconstrucción vascular los produjeron con éxito DeJode y Howard utilizando el tronco celiaco o la arteria hepática como fuente de circulación arterial del páncreas, y la vena gastrodudenal o una rama de la vena porta para el drenaje venoso (7). Reemtsma pudo encontrar una reducción significativa del azúcar sanguíneo cuando se ligaron los conductos pancreáticos previamente (8). Chaga y su grupo encontraron en trasplantes de páncreas en 24 perros, que la glicemia se normalizó en 22 casos después del trasplante, pero catorce de los perros murieron dentro de los 3 meses siguientes (9).

Injerto de Pulmón. - Christiansen y su grupo han logrado supervivencias y funcionamiento de 24 a 36 días en haloinjertos pulmonares en perros (10) y Zorzoli logró una supervivencia de 8 meses en un autoinjerto pulmonar canino (11).

Los cambios funcionales tardíos al trasplante exitoso de lóbulos pulmonares consisten en una disminución de los volúmenes pulmonares y en el ritmo de liberación de CO₂ a partir del lóbulo trasplantado, permaneciendo el consumo de oxígeno normal. Esto contrasta con los cambios funcionales que se observan después de la reimplantación del tejido pulmonar, que se caracterizan por un consumo de oxígeno normal o una liberación de CO₂ normal, 2 o 3 meses después de la reimplantación. La imagen anatomopatológica más común asociada con el rechazo precoz, ha sido la trombosis vascular en las vasos mayores a nivel de las líneas de la anastomosis, y en los vasos menores dentro del parénquima pulmonar. La supervivencia de los lóbulos pulmonares trasplantados se mejora con la administración de Heparina y de Dibenzilina (12).

Trasplante de hígado. - El grupo de Starzl de la Universidad de Colorado ha logrado supervivencias de año y medio en perros, después de hepatectomía total y homotrasplante concomitante. El principal obstáculo lo constituye lo inadecuado de la inmunosupresión: El método más promisorio es el desarrollo de un suero anti-linfocítico o plasma-anti-linfocítico lo que hará evitar la toxicidad de las drogas inmunosupresivas: el Imurán es hepatotóxico y los esteroides pueden causar infiltración grasa o cirrosis, en uso prolongado (13).

La supervivencia de trasplantes hepáticos ha aumentado mediante el sostén temporal del hígado por medio de diálisis renales

(13). Se ha empleado el trasplante transitorio del hígado de terneros o cerdos a otras regiones del cuerpo en forma transitoria. En enfermedades autolimitadas e insuficiencias hepáticas severas Welch fue el primero en informar el uso del trasplante auxiliar del hígado (14) y Halgrimson ha practicado homoinjertos hepáticos auxiliares en perros seguidos durante 24 a 150 días (15). Dos pacientes que sobrevivieron 22 y 34 días al injerto, sufrían una cirrosis hepática y ambos murieron. El segundo hígado se arterializa a partir de una anastomosis de la iliaca común del receptor y el tronco celíaco del hígado trasplantado. Se anastomosa la vena esplénica del receptor a la vena porta de hígado trasplantado. La vena cava inferior del hígado trasplantado se anastomasa a la cava inferior del receptor. El problema principal radica en el desarrollo de cambios atróficos en el halo-injerto (15).

Paratiroides. — Jordán y colaboradores efectuaron 16 trasplantes homólogos a 10 pacientes con hipoparatiroidismo post-quirúrgico de 4-12 años de duración (injertos totales de tiro y paratiroides de recién nacidos o adenomas cultivados 2-3 semanas). Obtuvieron mejoría en 5 (dos trasplantes totales, 3 adenomas), con dos pacientes observados durante 18 y 22 meses con químicas normales (16).

Adrenales. - Ibbertson y O'Brien practicaron en 2 pacientes adrenalectomía total bilateral, con injerto de fragmentos de adrenales en el músculo sartorio. Uno posiblemente pegó (17).

Ovario. - Sturgis y Castellanos han encerrado fragmentos de ovario en pequeños bolsillos de córnea, los que injertan en el músculo recto, con observación de nidos de células ováricas persistentes hasta 20 semanas (18).

Corazón. - Lower y su grupo han obtenido supervivencias hasta de 250 días con homoinjertos en perros tratados con drogas inmunosupresivas; a la autopsia observaron degeneración focal extensa del miocardio, degeneración arteriolar, infartos y necrosis (19).

Corazón mecánico implantable. - La experiencia más extensa parece ser la de Burns y su grupo de la Universidad de Indiana. Con circulación extracorpórea en perros o terneros se ha implantado un corazón mecánico con supervivencias de 18 horas. Está dotado de un sistema electro-mecánico capaz de mantener presiones sistémicas y

pulmonares normales y no se observan dificultades trombóticas o hemolíticas. El aparato completo pesa 3 libras y se puede variar el débito cardíaco de 4 a 12 litros, con una fuente eléctrica de menos de 24 voltios (20).

Cerebro. - White y colaboradores del Cleveland Metropolitan Hospital han logrado la transferencia del cerebro de un perro al cuello de otro perro con una supervivencia de 6 horas a 6 días, produciéndose el rechazo por oclusión vascular.

Trasplantes Renales. — Una de las experiencias más extensas es la de Hume y su grupo del Colegio Médico de Virginia, quienes han efectuado 89 homotrasplantes entre pacientes no gemelos, entre ellos 29 trasplantes de cadáver practicados a 25 pacientes (21) y la de Starzl y su grupo en Denver en 64 pacientes (22). Todos ellos reciben hemodiálisis como preparación. La irradiación total del organismo se suprimió por los peligros consiguientes. Las crisis de rechazo se tratan con Imurán y Cortisona y mediante irradiación del riñón trasplantado en dosis de 150 r. en el primero, tercero, quinto y séptimo días después del trasplante. Durante las crisis de rechazo se aumenta la dosis de Prednisona y se administra Actinomicina C y dosis adicionales de irradiación. A algunos pacientes se les practica nefrectomía bilateral al tiempo del trasplante, antes o inmediatamente después. Los riñones de cadáver se obtienen generalmente de pacientes que mueren de traumatismos craneanos severos.

Trasmisión de Enfermedades. - Se ha registrado la infección por el virus de la hepatitis y de la inclusión citomegálica, cáncer o histoplasmosis en recipientes de trasplantes. Los riñones se pueden mantener en una solución de Ringer lactato fría a la cual se le agrega albúmina y heparina. Los líquidos de perfusión se enfrían a 2 grados centígrados o a 10°.

Reacción de Rechazo. - Los signos de rechazo son: fiebre, edema y dolor en el punto de trasplante, anorexia ligera y disminución de la eliminación de orina. Se aprecian linfocitos en la orina y cambios en la deshidrogenasa láctica del suero y de la orina, aumento en el tamaño del riñón trasplantado radiológicamente o con radiorenogramas o escanigramas. Cambios del nitrógeno uréico y la creatinina, en la depuración de creatinina y de vitamina B12 y alteraciones en la biopsia renal; aparición de albuminuria y elevación

de las haptoglobinas en la orina o bien pueden cambiar los niveles de complemento y disminuir el flujo sanguíneo renal, presentarse elevación de la fosfatasa alcalina de la orina, de la catalasa de la orina y cambios de la gamaglobulina del suero. En el post-operatorio inmediato el problema es distinguir entre el verdadero rechazo, un accidente vascular o una necrosis tubular aguda; la arteriografía femoral puede ayudar, junto con las medidas del tamaño renal, o una pielografía retrógrada para distinguir también los problemas de obstrucción ureteral.

El trasplante permite obtener la regresión de los signos y síntomas neurológicos, visuales y de la médula ósea que acompañan la insuficiencia renal crónica.

La aceptación inmunológica por el huésped se puede estudiar y determinar por los cambios anatomopatológicos en las biopsias del injerto, por pruebas de función renal, por alteración de las inmunoproteínas, por la magnitud de la inmunosupresión que se necesita para mantener una función adecuada o por el desarrollo en el huésped de enfermedades autoinmunitarias y por el número y la duración de los episodios de rechazo. Los episodios de rechazo son más frecuentes y severos en el grupo con injertos de riñón de cadáver. Las reacciones de rechazo son mayores en los primeros 4 meses de supervivencia del aloinjerto. Se obtiene un éxito mayor con el grupo de donadores vivos.

Niveles de presión arterial. - No siempre la nefrectomía previa o durante el trasplante cura la hipertensión. El mecanismo causal de la hipertensión renopriva es especulativo: puede relacionarse con una sustancia vasopresora que se produzca en sitios diferentes a los riñones y se neutraliza por el riñón normal, o a sustancias hipotensoras producidas por el riñón normal. Las causas de hipertensión después de un injerto renal son: la retención de agua y de sodio, la consecuencia de la administración de prednisona, la producción de renina o puede ser debida a edema intersticial o isquemia del trasplante durante la reacción de rechazo; a constricción de la anastomosis entre la arteria del huésped y la arteria renal; o infarto renal, hidronefrosis, pielonefritis, glomerulonefritis membranosa aguda, o bien al trasplante inadvertido de un riñón de un paciente hipertenso.

El promedio de supervivencia de 1 año en el trasplante de riñón de cadáver es del 44% y para los riñones de donadores de parientes del 64%.

Neumopatía post-trasplante. — Se acompaña de fiebre y se asocia a episodios de rechazo con frecuencia. Puede deberse a la acción de los anticuerpos anti-trasplante sobre el endotelio del pulmón del huésped y es similar a la lesión del lupus. Hay un síndrome de bloqueo alveolocapilar caracterizado por descenso en la saturación de oxígeno y en la presión parcial de oxígeno pero sin cambios en el PCO₂. El desarrollo de estos cambios inmunológicos pulmonares puede ser el preludio de una infección invasora a los pulmones por micro-organismos, virus u hongos.

Proteinuria. — En los trasplantes de gemelos idénticos la proteinuria acompaña al desarrollo de glomerulonefritis proliferativa, lesión rara en los riñones homo trasplantados en los que los cambios consisten generalmente en una glomerulonefritis membranosa, con aparición de grandes cantidades de beta globulina en la orina y gammaglobulina anticuerpos éstos que pueden reaccionar contra el endotelio pulmonar originando la neumonitis post-trasplante. La irradiación extracorpórea de sangre utilizando un tubo de silastic rodeado por una fuente de radiación de Estroncio 90 puede ser de valor en el tratamiento de las reacciones de rechazo rebeldes.

Segundo y tercer trasplantes. — La supervivencia puede ser mayor que en el primero posiblemente por la presencia de anticuerpos anti-trasplante no específicos, reaccionan en forma cruzada y se unen a los antígenos del segundo trasplante sin destruirlos, dando una protección contra los anticuerpos anti-trasplantes específicos originados por su presencia. Al competir con los anticuerpos específicos contra el segundo trasplante, los anticuerpos no específicos del primer injerto pueden protegerlo de la destrucción.

Trasplante de los dos riñones de un cadáver. — Se han hecho con resultados similares a los de un riñón. La supervivencia comparativa después de 2 años es 50% para riñones de familiares y un 17% para riñones de cadáveres.

Consideraciones especiales. - El hiperparatiroidismo autónomo puede requerir paratiroidectomía antes o después del trasplante. Se ha observado la producción de enfermedades congénitas en crías de perras embarazadas; con trasplantes sin embargo hay pacientes que han tenido niños normales a pesar del uso de drogas inmunosupresivas. Obstrucción ureteral. La esplenectomía provoca un aumen-

to de los fenómenos trombóticos y el doble de incidencia de infecciones, sin mejorar la supervivencia.

El mecanismo por medio del cual los injertos renales adquieren supervivencia prolongada se desconoce. Bien puede ser la alteración del injerto per sé o del huésped o una alteración del huésped ante el injerto o una adaptación mutua.

Las posibilidades futuras del trasplante de órganos son inmensas y los problemas filosóficos concomitantes, sobrecojen. Como dice el doctor J. Russell Elkinton: "Si se llegara el día en que corazones y cerebros se trasplanten o suplanten y el hombre se convierta en el caníbal de sus semejantes, el antiguo problema del asiento del alma, dejaría de ser académico. Pues qué entonces de la personalidad individual? Qué entonces del dictum Descartiano: "Pienso, luego existo?" Quién entonces seré yo? (1).

Los extraordinarios avances de la ciencia, nos están trayendo aparejadas complejas situaciones éticas. Sin embargo, quienes creemos en un vida futura, sabemos que el cuerpo es sólo el instrumento del alma inmortal y su morada transitoria y que Ella está guiada por el Supremo Hacedor. La ciencia, que hoy parece enfrentarnos a Dios, al final nos llevará a él.

RESUMEN

Se hace una revisión bibliográfica del trasplante de órganos y se discuten su estado actual y sus posibilidades futuras.

SYNOPSIS

The current status of organ transplantation is reviewed and its future implications discussed.

REFERENCIAS:

- 1 Moral problems in the use of borrowed organs, artificial and transplanted. Editorial Ann. Int. Med., 60: 309, 1964.
- 2 Samter, M. Alexander, H. L.: Immunological diseases. Little, Brown and Co. Boston, 1965.
- 3 Sacks, J. H. Filippone, D. R. and Hums D. M.: Studies of immune destruction of lymphoid tissue: I lymphocytotoxic effect of rabbit anti-rat lymphocyte antiserum. Transplantation 2: 60, 1964.
- 4 Barnes, B. A. Brownell, G. L. and Flax, M. H.: Irradiation of the blood. Method for reducing lymphocytes in blood and spleen. Science, 145: 1188, 1964.

- 5 Tunner, W. S., Carbone, P. P., Blaylock, W. K., Irvin, G. L.: Effect of thoracic duct lymph drainage on the immune response in man. *Surg. gynec. obst.* 121: 334, 1965.
- 6 Norman, J. C.: Metabolic responses during experimental hepatectomy as related to subsequent perfusion, preservation, or transplantation. *Am. J. Surg.* 112: 407, 1966.
- 7 De Jode, J. R. and Howard, J. M.: Studies in pancreatoduodenal homotransplantation. *Ann. Surg.* 158: 158, 1962.
- 8 Reemtsma, K., Lucas, J. F. Jr., Rogers, R. E., Schmidt, F. E. Davis, F. H. Jr.: Islet cell function of the transplanted canine pancreas. *Ann. Surg.* 158: 158, 1962.
- 9 Chaga, A. Appert, H. E. and Howard, J. M.: Canine allografts (homografts) of islet cell tissue. *Arch. Surg.* 93: 598, 1966.
- 10 Christiansen, K. H. Ross, R. Fanfera, F. Stainback, W. C. and Trummer, M. J. cdr.: Lung allografts with delayed opposite pulmonary artery ligation. *Arch. Surg.* 93: 400, 1966.
- 11 Zorzoli, G. et al.: Etudes sur la reimplantation et la transplantation du poumon. *Bronches*, 8: 354, 1958.
- 12 Sharma, A. N., Soroff, H. S., Bellas A. E., Giron, F. and Deterlin, R.: Physiologic studies following reimplantation and homotransplantation of pulmonary lobes and the effect of dibenzylamine on the incidence of vascular thrombosis. *J. of thoracic and Cardiovasc. Surgery* 52: 635, 1966.
- 13 Starzl, T. E., Marchioro, T. L. Faris, T. D. Mc. Cardle R. J. and Iwaski Y.: Avenues of future research in homotransplantation of the liver with particular reference to hepatic supportive procedures, anti-lymphocyte serum and tissue typing. *Am. J. Surg.* 112: 391, 1966.
- 14 Welch, C. S.: A note on the transplantation of whole liver in dogs. *Transplant bull* 2: 54, 1955.
- 15 Halgrimson, C. G. Marchioro, T. S. Faris, T. D. Porter, K. A. Peters, G. N. and Starzl T. E.: Experimental and clinical auxiliary hepatic homotransplantation in portacaval shunt. *Arch. Surg.* 93: 107, 1966.
- 16 Jordan, J. L. Jr., Erickson, E., Gordon W. B. Jr. and Rose, R. G.: The treatment of hypoparathyroidism by parathyroid transplantation. *Surgery* 52: 134, 1962.
- 17 Ibbertson, H. K. and O'Brien, K. P.: Adrenal autografts in treatment of Cushing's disease. *Brit. M. J.* 2: 703, 1962.
- 18 Sturgis, S. H. Castellanos H.: Ovarian homografts in organic filter chamber. *Ann. Surg.* 156: 367, 1962.
- 19 Lower, R. R. Doug E. Jr., and Shumway N. E.: Long term survival of cardiac homografts. *Surgery* 58: 110, 1965.
- 20 Burns, W. H. Shumacker, H. B., Loubier R. J.: The total implantable mechanical heart; an appraisal or feasibility. *Ann. of Surg.* 164: 445, 1966.
- 21 Hume D. M., Lee H. M., Williams G. M., Ferré, W. J., Wolf J. S., Drout G. R. Jr. Slapak, M., G. Brien J. Kilpatrick, S. J. Kanffman, H. M. Cleveland, R. J.: Comparative results of cadaver and related donor renal, homografts in man, and immunologic implications of the outcome of second and paired transplants. *Ann. of Surg.* 164: 352, 1966.
- 22 Starzl, T. E. Marchioro, T. L. Terasaki, P. I. Porter A., Faris T. D. Herrmann, T. J., Vredevoe, D. L. Hutt, M. P. Ogden D. A., and Waddell, W. R.: Chronic survival after, terasaki, P. I. Porter K. A. Faris T. D., Herrmann, T. J. Vredevoe D. L. Hutt, M. P. Ogden D. A., and Wadell W. R. *Ann. Surg.* 162: 749, 1965.

EL COSTO DE LA TUBERCULOSIS ENTRE NOSOTROS Y EL USO DE FONDOS DE LA COMUNIDAD PARA SU CONTROL

JUAN ANTONIO MONTOYA OCHOA, M. D., M. P. H. (*)

Las Facultades de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Universidad de Kansas organizaron una serie de Seminarios para los estudiantes de la primera. En el celebrado el día 23 de Junio de 1967 con la participación de los Doctores Juan Antonio Montoya O., Fernando Londoño, Humberto Hernández, Federico Díaz, Mario Robledo y J. K. Frenkel, se trataron algunos aspectos del problema de la tuberculosis en Colombia.

Con base en la discusión del Seminario se prepararon las notas que siguen:

Magnitud del problema: De acuerdo con los datos suministrados por la Organización Mundial de la Salud (1), la tuberculosis es uno de los problemas de salud más graves en el mundo. En los artículos del Día Mundial de la Salud de 1967 se informa que hay unos 15 millones de *casos conocidos*.

En Colombia, según datos oficiales del Ministerio de Salud Pública (2), los casos de tuberculosis (todas las formas) *notificados* por

(*) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

100.000 habitantes, fueron en varios años los abajo señalados. Se comparan con los de dos países seleccionados para facilitar su interpretación:

	1950	1954	1959	1962
Colombia:	142	143	110	105
Canadá:	87	63	38	34
Costa Rica:	91	70	58	47

Sabemos que en la notificación oficial los casos de tuberculosis son subestimados entre nosotros (y en otras partes), pero no sabemos en qué proporción, por lo cual el valor de estos datos es relativo.

Las tasas oficiales de mortalidad por tuberculosis (todas sus formas) por 100.000 habitantes para los mismos años en los mismos países fueron:

	1950	1954	1959	1962
Colombia:	36	26	28	29
Canadá:	26	10	6	4
Costa Rica:	51	17	15	12

También sabemos que el valor de los datos nuestros de mortalidad por tuberculosis es relativo porque se puede dudar razonablemente de su exactitud y de lo completos que sean.

Sin embargo, quizás podríamos asumir que las fallas han sido similares en el curso de estos años. Si este fuere el caso, notamos que la prevalencia de casos de tuberculosis notificados en Colombia bajó en este lapso de 13 años alrededor de sólo un cuarto mientras que en Canadá bajó casi a una tercera parte y en Costa Rica casi a la mitad.

Bajo la misma premisa, notamos que la mortalidad bajó en Colombia alrededor de sólo una quinta parte, mientras que en Canadá bajó más de 6 veces y en Costa Rica más de 4 veces.

En publicaciones originadas en el Ministerio de Salud Pública (3), se informó en Marzo de 1966, que la prevalencia de la tuberculosis en el país era de más o menos el 2.6%, lo que correspondería a cerca de 468.000 enfermos. La muestra de donde parece se derivó este cálculo

podría considerarse como buena en cuanto a cantidad pero no en calidad.

Se espera que la primera encuesta nacional de morbilidad realizada en los años de 1965 y 1966 pueda proporcionar una información más segura sobre la magnitud del problema de la tuberculosis entre nosotros.

También se informó que la infección tuberculosa, juzgada por la positividad a la reacción de la tuberculina, era alrededor del 21% en el grupo etario de 7 a 14 años en unas regiones y que en otras subía hasta el 60%. En el Centro de Vías Respiratorias N° 1 de Medellín (4) encontraron en 1966 un índice de cerca de 35% en menores de 15 años. Estos índices son altos aún para países sub-desarrollados.

Propagación de la enfermedad: Otro aspecto que muestra la gravedad del problema es el que en los convivientes de los 643 casos nuevos descubiertos en 1966 por el Centro de Vías Respiratorias N° 1 de Medellín encontraron un 21% padeciendo la enfermedad.

Informes de Latinoamérica indican que del 5 al 20% de los contactos de casos se hallan enfermos de tuberculosis (5).

En estudios hechos en Estados Unidos por Frost y Puffer se halló en hijos de casos índices un 9.3% de enfermos de tuberculosis (6).

En una escuela de niñas de Copenhague en la cual una maestra eliminaba bacilos de Koch intermitentemente, un 14% de las alumnas que recibían clases dictadas por ella o usaban el mismo salón, se volvieron tuberculosas en cinco años (7).

Diagnóstico: La campaña antituberculosa no logra hacer siempre todos los exámenes de laboratorio requeridos para la confirmación bacteriológica del diagnóstico clínico y radiográfico de los enfermos ni para determinar la sensibilidad del bacilo a las drogas. Esto puede ocasionar en algunos casos pérdidas humanas, económicas y alargar innecesariamente el tratamiento.

Se ha estimado que el costo de un examen microscópico de esputo si se observaran dos frotos de cada muestra oscilaría entre \$ 2,00 y \$ 5,00; si sembraran cuatro tubos de cada muestra valdría alrededor de \$ 12,00 y si sembraran 17 tubos para incluir pruebas de sensibilidad, se elevaría a \$ 51,00 (8).

El cultivo da mayor seguridad en el diagnóstico y los resultados de las pruebas de sensibilidad permiten elegir drogas más apropiadas oportunamente. Estas pruebas, que con los nuevos métodos permiten

conocer más pronto el diagnóstico y la sensibilidad del bacilo a los agentes quimioterapéuticos, se consideran necesarias para evitar el aumento de los casos que requieren hospitalización.

Costos: Respecto a algunos factores económicos relacionados con la enfermedad se tiene información.

El Ministerio de Salud Pública estimó que los salarios perdidos por los 468.000 tuberculosos ascendieron en 1966 a alrededor de \$ 970 millones, calculando una pérdida salarial de \$ 2.000,00 por persona por año.

En Antioquia en 1966 se examinaron 66.630 personas y se descubrieron 833 casos. El presupuesto para este período fue de medio millón de pesos. Se invirtió en descubrir estos casos y en tratar ambulatoriamente algunos casos antiguos y nuevos. Se descubrieron 4 casos por 300 personas examinadas. Si la búsqueda se hubiera hecho en los convivientes de los enfermos se habrían podido encontrar unas 15 veces más de casos si prevaleciera una tasa semejante a la encontrada en Medellín. Se hace notar que la campaña en Antioquia se puede comparar favorablemente con la de otras regiones del país.

Costo de tratamiento: No se conoce con exactitud lo que cuesta tratar un enfermo de tuberculosis en el país.

Se ha estimado, quizás por lo bajo, que el tratamiento ambulatorio de un paciente por año podría costar unos \$ 300,00 (9).

Esta suma incluye por regla general dos de las drogas llamadas de primera línea (isoniacida y estreptomycin) computada a precio oficial; cuidados médicos y para-médicos, examen de Rayos X y de laboratorio en establecimientos oficiales y hechos por personal oficial (cuyos sueldos son bajos). El tratamiento por un médico particular con drogas y servicios de laboratorio a precios corrientes sería varias veces mayor.

Con este cálculo tendríamos que el costo anual de un tratamiento ambulatorio de esta clase a 468 mil enfermos *ascendería a 140.4 millones de pesos.*

El costo del tratamiento de un paciente que permaneciera 3 meses en el hospital o sanatorio sería durante este período de \$ 5.400,00 estimando que el costo de la cama-día fuera de \$ 60,00. Esta suma serviría para tratar ambulatoriamente a 18 enfermos.

Si el enfermo permaneciera hospitalizado un año, y hay un número no despreciable de enfermos que lleva este período u otro más lar-

go en hospitales del país, costaría \$ 21.900,00. Esta suma serviría para tratar ambulatoriamente a 73 enfermos.

Según la fuente de información citada (3) en 1966, había 3.200 camas para tuberculosos en el país. De éstas 2.700 estaban en uso. El costo anual de su operación sería de acuerdo con los cálculos anteriores, de \$ 59.1 millones (2.700 x 60 x 365). Si cada cama sirviera para 4 enfermos por año, se podrían hospitalizar 10.800. Este número constituye el 2.3% de los 468.000 *casos estimados*.

Así tendríamos que estamos *gastando el 42% del presupuesto total* estimado para tratar *sólo un 2.3% de los enfermos*.

Se ha demostrado que el tratamiento ambulatorio bien aplicado da tan buenos resultados como el tratamiento con hospitalización para la gran mayoría de los casos de tuberculosis.

Se debe señalar que en la suma de \$ 140.4 millones no están incluidas las medidas de prevención, como vacunación con B. C. G., disminución efectiva y pronta de reservorios humanos, erradicación de la tuberculosis bovina y otras. Estas medidas merecen una alta prioridad entre nosotros.

El presupuesto del Ministerio para la campaña antituberculosa en 1966 fue de \$ 14 millones. No hay datos acerca de su distribución por actividades.

Por último se debe tener en cuenta por su gran importancia médica y social la enorme cantidad de sufrimiento humano que causa este verdadero flagelo.

Estudios de la Organización Mundial de la Salud (2) de los presupuestos de los programas de control de la tuberculosis en algunos países en vías de desarrollo mostraron que alrededor:

Del 60 al 70% se destinaban al mantenimiento de las camas existentes o en el suministro de nuevas camas:

Del 10 al 20% en cirugía del tórax y rehabilitación;

Del 10 al 20% en búsqueda de casos y tratamiento ambulatorio y que *menos del 5%* se emplea en vacunación con B. C. G.

Es decir, que más o menos el 80% de todos los fondos gastados en tuberculosis se emplea en prestar servicios al 10% del problema y que el resto, o sea 20%, se dedica a prestar servicios deficientes al otro 90%.

Es posible que Colombia no se aparte mucho de este cuadro poco halagador.

Conclusiones: Parece que este somero análisis de la situación del problema de la tuberculosis en Colombia y de las medidas para su

control, bastaría para concluir que para salir de esta encrucijada se deben cambiar substancialmente las bases actuales de la campaña nacional antituberculosa.

Se considera que un programa racional de control de la tuberculosis se debe basar en lo que respecta a la parte médica, en el cuadro epidemiológico local de la enfermedad, en medidas que reduzcan en escala efectiva los reservorios del bacilo de Koch, que aumenten por medio de la vacunación con B. C. G. la resistencia de la comunidad y que permitan un diagnóstico precoz con cultivos y pruebas de sensibilidad.

Aun cuando hay medidas económicas, de organización de la comunidad y de educación que ayudan a la solución del problema de la tuberculosis, y que no deben ser descuidadas, la vacunación y el tratamiento precoz basado en la sensibilidad del bacilo a los agentes quimioterapéuticos, permitirá acelerar el control del problema.

RESUMEN: En uno de los Seminarios celebrado por las Facultades de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Universidad de Kansas, se discutió el costo de la tuberculosis para la población colombiana y la situación actual de este problema.

El análisis de los datos oficiales del Ministerio de Salud Pública y de la Campaña Nacional Antituberculosa respecto a infección, morbilidad y mortalidad muestra que el problema es grave entre nosotros y que no ha disminuído en escala satisfactoria en los últimos 13 años. En efecto, el porcentaje de enfermos entre los convivientes de casos nuevos descubiertos en 1966 en Medellín ascendió a 21%.

Se estima que en el país había alrededor de 468.000 casos de tuberculosis en 1966 y que el costo anual del tratamiento ambulatorio de un enfermo es aproximadamente de \$ 300,00. Así, el tratamiento ambulatorio de aquellos costaría 140.4 millones de pesos al año. La pérdida por salarios de los enfermos se calculó en \$ 970 millones para ese año.

En ese mismo año el país sostenía 2.700 camas para tuberculosos que a un costo de \$ 60,00 cama-día, ascendería a 59.1 millones de pesos anuales. Si cada cama fuera utilizada por 4 enfermos al año, y hay datos de que el promedio de estadía de éstos es más largo en muchos casos, se tendría que para atender el 2.3% de los pacientes se destinaba el 42% del presupuesto que se requeriría para tratar ambulatoriamente al total de los enfermos. Se ha demostrado que el tratamiento ambulatorio es tan eficaz como el hospitalario en la gran mayoría de los casos.

Es importante emplear de manera adecuada métodos efectivos, hoy conocidos, para la búsqueda y retención de casos y tratar a los enfermos de acuerdo con las pruebas de sensibilidad del bacilo hechas a cada uno. Estas pruebas son necesarias porque un tratamiento anti-tuberculoso de rutina que se descubra que no es efectivo después de 6 a 9 meses de duración, aumentará muy seguramente el número de enfermos que requerirán hospitalización.

Además, la vacunación con una vacuna como el B. C. G., debe ser empleada en mayor escala, porque constituye el medio más barato y efectivo de aumentar la resistencia de la población a la tuberculosis. De esta medida que puede llevarse a cabo en un tiempo relativamente corto, se puede esperar buenos resultados aún antes de que el mejoramiento del nivel de salud y del estándar de vida, de la mayoría de la población, comience a producir sus efectos. La pérdida para la capacidad productiva del país y para la estructura familiar que constituye el tener un jefe de familia incapacitado por la tuberculosis, es muchas veces más grande que la suma de las causadas por la difteria, tos ferina y tétanos juntos, entidades para las cuales la vacunación es considerada como un método adecuado para su prevención. Aun cuando a la población no se le puede conferir una inmunidad a la tuberculosis tan eficaz como para las enfermedades mencionadas, y facilidades para el tratamiento continuarán siendo una necesidad, se debe disminuir el número de personas que requieran tratamiento reduciendo el número de susceptibles tanto como sea posible por medio de la vacunación empleada al máximo.

Del análisis de la situación de la tuberculosis en el país y del uso de los fondos de la comunidad para su control, se puede concluir que es necesario cambiar sustancialmente las bases del programa actual si se quiere solucionar el problema de la tuberculosis en Colombia.

SYNOPSIS

The cost of tuberculosis to the people of Colombia was discussed in a symposium organized by members of the University of Antioquia, Colombia and the University of Kansas, U. S. A.

Analysis of data published by the Ministry of Health and by the National Antituberculosis Campaign concerning infection, morbidity and mortality indicated that Tuberculosis remains a problem in Colombia. Its importance has only slightly diminished in the last 13 years. Actually,

REFERENCIAS

- 1) Organización Mundial de la Salud. Folletos del Día Mundial de la Salud, 1967.
- 2) Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis. Seminario regional de tuberculosis. Informe final y documentos de trabajo. Maracay y Caracas; Venezuela 29 de Noviembre, 5 de Diciembre de 1964. Publicación científica N^o 112. Washington, 1965, 148 p.
- 3) Colombia, Ministerio de Salud Pública. Informe del Ministerio de Salud Pública. El Tiempo, Bogotá, Mz. 16, 1966, p. 2.
- 4) Campaña Antituberculosa en Antioquia, 1967. Informe personal.
- 5) Armijo R., Curso de Epidemiología. 2^a ed. Santiago, Universidad de Chile, 1964. p. 359.
- 6) Puffer, R. R., Familial susceptibility to tuberculosis. Its importance as a public health problem. Cambridge. Harvard University Press, 1944. Citado por Armijo, R. (5). p. 355.
- 7) Hyge, T. V. Epidemic of Tuberculosis in a state school, with observation period of about 3 years. Acta Tuber Scand 21: 1, 1947. Citado por MacMahon. B. et al. Métodos de epidemiología. México, Prensa Médica Mexicana, 1965, p. 261.
- 8) Medellín, Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina. Departamento de Parasitología y Microbiología, y Laboratorio Departamental. Informe personal, 1967.
- 9) Medellín, Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, Sección de Pediatría Social. Informe Personal, 1967.

NOTA: El artículo, Th 152 en el tratamiento del bloqueo A. V. completo, que figura en el contenido interior, no saldrá en este número. por inconvenientes insalvables.