

# ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 17 N° 6 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

## EDITOR :

Alberto Robledo Clavijo

## CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Hernán Vélez A.

Dr. César Bravo R.

Dr. Iván Jiménez

Dr. David Botero R.

Dr. Alfredo Correa Henao

Srta. Melva Aristizábal

Dr. Oscar Duque H.

Dr. Juan Antonio Montoya O.

Dr. William Rojas M.

## CONTENIDO:

### EDITORIAL

La enseñanza de la medicina en la Universidad de Antioquia.....	521
Lucha contra la infección. <i>Dr. Robert Hudson</i> .....	523
Crecimiento y desarrollo - III Evaluación del cociente de inteligencia. <i>Dres. Oscar Lema T., Darío Franco G., Cicerón Cárdenas y Hernán Vélez A</i> .....	533
Queratoacantoma experimental. <i>Dres. Nubia Muñoz y Pelayo Correa</i> ....	541
Hemiatrofia facial progresiva o enfermedad de Parry Romberg. Presentación de dos casos. <i>Dres. Carlos S. Uribe y Javier González M.</i> .....	555
Resultados comparativos de antibiogramas realizados por los métodos de difusión en tubo y difusión en agar (disco). <i>Dr. Hernando Rocha Posada y Lic. Flor Emilia Leudo Rosas</i> .....	563
Dieta en insuficiencia Renal crónica. <i>Dres. Alvaro Toro M., Edgar Sáncllemente P., Oscar Lema T. y Hernán Vélez A.</i> .....	577
Quimioterapia en el cáncer. <i>Dr. Alberto Restrepo M.</i> .....	591
Th=152 en el tratamiento del bloqueo A=V completo. <i>Dres. Humberto Martínez V. y Roberto López</i> .....	597
<i>Carta al Editor</i> .....	607
<b>N O T I C I A S</b> .....	611

## **LA ENSEÑANZA DE LA MEDICINA EN LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

El próximo mes de noviembre se reunirá en la población de La Ceja (Antioquia), un seminario con el fin de analizar y concluir sobre el tema "La Enseñanza que debe dársele al médico en nuestra Universidad". En él participarán profesores de la Facultad, estudiantes internos y médicos en ejercicio privado.

Algunos se preguntarán si no existe ya una definición general sobre el tipo de médico que debe formarse y otros si valdrá la pena dedicar unos días a tales estudios. A los primeros que creo sean los menos, debe contestarse que debido a la asombrosa transformación que ha sufrido en el presente siglo y en los últimos años las ciencias médicas y la misma sociedad, es necesario un estudio detenido del p $\acute$ nsum que actualmente se sigue en la Facultad, con el fin de adaptarlo no sólo a las necesidades del desarrollo científico y del médico mismo, sino también de la comunidad.

Es indudable que para obtener unas conclusiones correctas será necesario partir de la evaluación de lo existente y de sus resultados en el médico que egresa, reflejados en el ejercicio mismo de la profesión y en la sociedad donde actúa.

No queremos adelantar conceptos sobre el tipo definitivo de enseñanza que deba impartirse, no opinamos si deben predominar las ciencias básicas, las clínicas o las sociales; pero sí creemos compartir el concenso general que considera que el médico debe estar preparado para vivir y trabajar en su medio, debe tener conocimientos



suficientes para cumplir técnicamente su labor y el necesario afán científico para proseguir estudiando como corresponde al integrante de una profesión que evoluciona diariamente.

La complejidad de los problemas de la sociedad actual y nuestro compromiso con ella, si se considera la salud como un factor indispensable para el desarrollo, hacen pensar que el médico debe estar mejor preparado para ser el líder de la comunidad y que las disciplinas antropológicas, sociológicas, históricas, políticas y de la conducta no le deben ser desconocidas.

Además la socialización de las profesiones médicas exige un cambio de actividades en el médico novel que va a trabajar en circunstancias muy diferentes a la de la clientela privada y para lo cual es necesario prepararlo ascendentemente.

No hace mucho tiempo el médico era la primera persona en las poblaciones, pues a sus conocimientos científicos agregaba un bagaje humanístico que lo convertía en el eje y motor de su ciudad. Luego vino la tendencia o moda excluyente de ocuparse únicamente de la atención de los enfermos practicando una medicina asistencial para lo cual sólo la técnica cuenta y por esta razón se mira mal a quienes se ocupan de otros aspectos del bien común que no sean los exclusivamente médicos.

La nueva política médica, más urgente de practicar en nuestros países subeducados, se distingue por el afán que deben tener el médico de promover la salud, asumiendo una conducta positiva para combatir los factores ambientales y socioeconómicos que la interfieren. Cuán diferente es ésta de la simple medicina asistencial, pero es la razón por la cual el médico de hoy y del futuro debe tener una educación más integral.

Estudiar todos estos aspectos de la educación médica lleva tiempo, pero bien se lo merece.

Con la organización de este seminario sobre la enseñanza de la medicina en nuestro medio, nuestra facultad afirma su vitalidad y madurez y demuestra su comprensión por los problemas de la comunidad de la cual forma parte.

## LUCHA CONTRA LA INFECCION

ROBERT P. HUDSON, M. D. \*

La historia de la batalla del hombre contra las enfermedades infecciosas es una de las más apasionantes en la historia de la medicina. No solamente es una historia poderosa y llena de emoción sino que su clímax señala el principio de la medicina como ciencia. Además es una historia de la mayor importancia en la historia general de la humanidad.

La tragedia de las enfermedades infecciosas es la de que ellas privan de la vida a los jóvenes y a los hermosos. Espero no parecer inhumano, si digo que para mí la muerte es más trágica cuando se trata de una joven madre que cuando se lleva a un anciano, y que la muerte de un niño es la más trágica de todas. Eran precisamente estas personas, los niños, las madres jóvenes y los jóvenes soldados, los que morían de enfermedades infecciosas. Por ejemplo, en todas las guerras con anterioridad a la primera guerra mundial, murieron más soldados de enfermedad que en la batalla.

La importancia para la sociedad de la conquista de las enfermedades infecciosas no puede ser exagerada. En los Estados Unidos, por ejemplo, la esperanza de vida subió de 38 años en 1.850 a 68 en 1.960. La principal razón para ésto fue la victoria que se obtuvo sobre las enfermedades infecciosas. En 1.900, las tres principales causas de muerte fueron enfermedades infecciosas, en tanto que

\* Jefe del Departamento de Historia de la Medicina, Universidad de Kansas. Estados Unidos de América.



en 1.960 no hubo ninguna enfermedad infecciosa entre las 5 principales causas de muerte.

Desde el principio es importante distinguir entre la comprensión que tiene el hombre de el contagio y su comprensión de los mecanismos de la infección. El conocimiento acerca del contagio se obtuvo por medio de la observación, pero la comprensión de la infección se obtuvo por medio de la experimentación científica.

Los hombres han sabido desde hace mucho tiempo que hay ciertas enfermedades contagiosas. La Biblia, por ejemplo, en el capítulo de Leviticus, aconseja apartarse de las personas que sufren de lepra.

Y por supuesto las grandes plagas bubónicas que arrastraron desde el siglo XIV hasta el XVIII, matando aproximadamente 25 millones de personas, eran claramente reconocidas como contagiosas.

Pero el primer intento laudable de teorizar acerca de las causas de contagio fue hecho por el italiano Girolamo Frascatoro (1.478-1.553). Poco después de regresar Colón al viejo mundo, hubo una epidemia de sífilis durante el sitio de Nápoles. Algunos de los soldados de Colón tomaron parte en este sitio y como resultado de ellos muchos historiadores creen que la sífilis vino de América. La cuestión nunca ha sido definida, pero nosotros sí sabemos que la sífilis que se propagó por Europa, a principios del siglo XVI, era una enfermedad mucho más grave que la sífilis de hoy. Muchas personas murieron en el período secundario.

En poco tiempo los hombres se dieron cuenta no solamente de que la sífilis era contagiosa sino también de que era venérea. Como lo expresó Sigerist, "todo el mundo conocía la enfermedad, y había... muchos que la conocían por experiencia personal".

Los italianos llamaron a la sífilis el mal francés. Los franceses lo llamaron la enfermedad alemana, los alemanes le dieron el nombre de enfermedad polaca y los orientales pronto la llamaron la enfermedad cristiana.

Frascatoro, estudió la sífilis cuidadosamente y escribió un bello poema atribuyendo la enfermedad a orígenes mitológicos. Pero lo que es más importante, su interés en la sífilis, lo llevó a estudiar otra enfermedad contagiosa, y en 1.546, publicó un libro llamado "De Contagione". En este libro, Frascatoro teorizó que el contagio se propagaba de tres maneras (1), de humano a humano, por contacto directo como en la sífilis (2), de humano a humano, por contacto indirecto, o fomites, tal como la vajilla y las fuentes de agua, y (3) a través del aire que así explicaba él, enfermedades tales como el sarampión. Careciendo de ninguna evidencia para la



existencia de las bacterias, él únicamente podía seguir la idea antigua de miasmas o mal aire de donde viene la palabra mal-aria.

Aunque este libro fue el resultado de observaciones no controladas y pura teoría, marca una época en la historia de la infección. Fue esta la teoría dominante sobre el contagio en los 300 años que siguieron y en memoria de Frascatoro su autor, se eligió una hermosa estatua.

La contribución del hombre que siguió en nuestra historia fue muy superior a la de Frascatoro, y el reconocimiento que se le dio fue mucho menor. La escena nos lleva ahora a Berkeley, Inglaterra. donde practicaba un joven médico llamado Edward Jenner. Ey joven doctor Jenner oyó una extraña historia contada por los campesinos que vivían cerca al pueblito que él habitaba. Jenner, no solamente escuchó la historia, sino que se preguntó si podría ser cierta. Escribió a su viejo profesor el famoso John Hunter, quien le replicó "no se dedique a ponderar el asunto, experimente".

Efectivamente, Jenner experimentó. En mayo 4 de 1.796, inoculó a un niño llamado James Phipps, con pus de vacuna. El primero de julio siguiente le inyectó pus de viruela intravenosamente. Uno tiempla al pensar en lo que pudo haber sucedido, pero nada pasó. El niño había sido inmunizado. Jenner lo ensayó en otros varios casos. Los resultados fueron idénticos y en 1.798 los publicó.

Jenner fue asaltado por todos lados. Brotaron las ligas antivacuna —yo aún me recuerdo de éstas en mi niñez—. Se hicieron toda clase de predicciones terribles para aquellos que se sometían a este tratamiento. Aún había el temor de que a quien inocularan con pus de vaca le crecerían cachos.

Sin embargo, la viruela era una enfermedad mortal y cuando apareció una epidemia, los médicos se mostraron deseosos de ensayar casi cualquier cosa. No pasó mucho tiempo antes de que la vacuna de Jenner se estuviera usando en grandes cantidades. Es imposible enumerar las vidas que se salvaron, pero seguramente su número llega a los millones. Cuál fue el destino de Jenner?, honores?, estatuas?. He aquí unos extractos de comentarios hechos por el Dr. Logan Clendening, quien visitó a Berkeley en busca del lugar de nacimiento de Jenner:

"Pedí el almuerzo y pregunté dónde se encontraban los lugares y cosas recordatorias de Jenner". La hotelera me miró inexpresivamente y me pidió que le repitiera el nombre. Así lo hice añadiendo la información de que era él quien había introducido la vacuna contra la viruela. Dijo que ella creía él estaba muerto. Le



contesté que me temía que sí pero que me gustaría ver su tumba o estatua o casa. Ella dijo que no creía en vacunaciones, pero que había un establero que se especializaba en tales asuntos.

El establero no dio ninguna información definitiva pero hizo el comentario de que "el vicario debe saber" y nos llevó a un prado cerca desde donde podíamos ver la iglesia de Santa María y la casa del vicario.

Por lo que pude entender se me dijo que el vicario estaba lejos buscando nidos de pájaros. Andando por el lugar, repetidamente llegué a una cabaña la misma donde Jenner tomó linfa de la mano de Sara Nelmes, para inocular a James Phipps. No había ninguna placa de señal para indicar por qué se había preservado esta frágil estructura o qué había sucedido allí. Por métodos detectivescos encontramos la tumba. Está secillamente marcada: "Edward Jenner" y la fecha de su nacimiento y de su muerte. Me gustó aquello pero en ningún otro lugar de Berkeley se ve su nombre; no hay una estatua o una placa o una piedra erigida para honrar a uno de los más grandes ingleses que hayan vivido.

El capítulo siguiente de nuestra historia empieza con el poeta médico norteamericano Oliver Wendell Holmes. El doctor Holmes no era un científico experimental, pero era un observador astuto que se sintió intrigado por su observación de que los médicos que atendían un caso de fiebre puerperal, frecuentemente tenían otros pacientes que desarrollaban esta temida enfermedad.

El supo también que a algunos médicos se les murieron tantas madres que a causa de ello, dejaron la obstetricia llenos de horror. Otros médicos nunca habían tenido un solo caso de fiebre puerperal.

Holmes coleccionó cuantos casos pudo y en 1.843 publicó un ensayo titulado "sobre el contagio de la fiebre puerperal". En éste, Holmes escribió "la enfermedad conocida con el nombre de fiebre puerperal es tan contagiosa que frecuentemente es llevada de un paciente a otro por el médico y las enfermeras".

Pueden ustedes imaginarse la reacción de la profesión médica. El efecto fue similar al que se hubiera producido si hubiera quemado una cruz en la plaza de San Pedro. Ningún médico estaba dispuesto a admitir que aunque involuntariamente era el responsable de la muerte de docenas de madres jóvenes y en algunos casos de la muerte de su propia esposa. Holmes fue atacado verbalmente por todas partes pero mantuvo su punto de vista. En 1.861 se pronunció por última vez sobre el asunto: "Si existe alguna negligencia culpable por parte de la profesión médica y el público se entera



de la verdad, el portador de la enfermedad tendrá que pedir perdón a Dios, ya que el hombre nunca le perdonará". Entre tanto, una evidencia aún más clara fue presentada por el médico mártir de Austria, Ignaz Semmelweis, Jefe de un hospital de Viena. Este hospital estaba dividido en dos pabellones, en uno los estudiantes atendían los partos, en el otro se instruía a las comadronas. Cuando llegó allí Semmelweis, supo que la mortalidad materna en el pabellón de los estudiantes médicos era de 30%, en tanto que en el pabellón de las comadronas era solo de 3%. Semmelweis quedó perplejo con este dato pero sin hallarle explicación. Finalmente, se fue de vacaciones.

Cuando regresó fue recibido con la triste nueva de que su buen amigo el patólogo Kolletschka, había muerto de una herida de disección. Al leer el protocolo de autopsia de su amigo, Semmelweis se asombró al encontrar que era exactamente igual a muchos reportes post-mortem de mujeres que habían muerto de fiebre puerperal. Instantáneamente se dio cuenta de la verdad; la única diferencia entre los dos pabellones era que los estudiantes de medicina asistían a autopsias. El anfiteatro estaba adyacente a su pabellón de manera que los estudiantes tenían el hábito de pasar directamente de una autopsia a la sala de partos. Inmediatamente Semmelweis adoptó la regla de que antes de un parto los estudiantes deberían lavarse las manos en una solución de cloruro de calcio. La mortalidad en el pabellón de los estudiantes de medicina bajó al 3%.

Como resultado, Semmelweis fue más vilipendiado por su descubrimiento de lo que había sido Holmes. Se le negó la aprobación a la renovación de su nombramiento académico Cayó en una depresión y murió en un asilo de enfermos mentales 16 años más tarde. Por su extraordinario descubrimiento de que la fiebre puerperal y la septicemia eran la misma enfermedad, Semmelweis recibió únicamente vituperio.

Hemos llegado a la mitad del siglo XIX y que sabe la medicina del contagio?

- 1) que la enfermedad puede pasar de hombre a hombre.
- 2) que algunos contagios pueden ser prevenidos por medidas, tales como la cuarentena y la asepsia y
- 3) En el caso de la viruela, que la inmunidad puede ser conferida por medio de la vacunación. Pero el misterio más importante no ha sido resuelto. **Qué** exactamente es lo que está siendo transmitido y **cómo?**



Ustedes pueden admirarse de que la solución tardará tanto en venir. Hacía muchos años que existían buenos microscopios: con un rudimentario microscopio, Leeuwenhoek, había visto bacterias hacía más de 200 años. Para entender esa demora ustedes deben tratar de ponerse en el lugar y con la mente de los hombres de esa época. Es verdad que se sabía que pequeños seres podían molestar al hombre, por ejemplo, los piojos. Pero quién en su sano juicio podría creer que un organismo infinitesimal, demasiado pequeño para ser visto por el ojo desnudo, podría reducir a la impotencia a un hombre fuerte y matarlo en unas pocas horas? Además, los patrones de contagio no eran consistentes. Algunas enfermedades, tales como la plaga y la viruela eran claras. Si usted se acercaba a una persona infectada era probable que contrajera la enfermedad. Pero con otras enfermedades no parecía existir ningún patrón, —la malaria por ejemplo—, así un miembro de una familia podía morir de la enfermedad mientras que otro podía no tener la dificultad. Verdaderamente el problema parecía insoluble. Sin embargo, escasamente 20 años después de la muerte de Semmelweis el misterio fue solucionado. Esta porción del drama nos trae a escena dos de los más grandes médicos científicos de todos los tiempos: Luis Pasteur y Robert Koch.

Luis Paster no era médico, sin embargo, hizo dos descubrimientos que le permitieron a Koch probar que una bacteria específica podía causar una enfermedad humana. Primero Pasteur probó que no era cierta la vieja suposición de que existía la generación espontánea y segundo probó que la fermentación era causada por un micro-organismo y que la infección de una herida y la fermentación eran probablemente diversas manifestaciones de un mismo fenómeno, las infecciones de los heridos eran probablemente causadas por micro-organismos.

Desde la antigüedad los hombres han debatido la cuestión de la generación espontánea. El sentido común estaba del lado de aquellos que creían en la generación espontánea. Al fin y al cabo era de conocimiento general que si se dejaba un pedazo de carne fuera, un tiempo suficientemente largo, invariablemente aparecían larvas de mosca. Pero hay que tener en cuenta que también el sentido común nos dice que el sol gira alrededor de la tierra. Pasteur destruyó la noción de la generación espontánea con una serie de sencillos pero decisivos experimentos.

Colocó un pedazo de carne en un recipiente en el cual el aire llegaba por entre un tubo con varias curvas. La carne se conservó sin dañarse por muchos días. Pasteur sospechó que los micro-orga-



nismos en el aire producían la putrefacción. En el experimento mencionado los microbios se establecieron en la porción baja del tubo y no llegaron hasta la carne.

Para su segundo y más concluyente experimento empleó lo siguiente: La carne fue colocada en un recipiente que tenía dos entradas para el aire. El aire que antes de inducirlo era calentado a alta temperatura no dañaba la carne. Pero si el aire era introducido por otro lado directamente sin calentar, la carne pronto entraba en putrefacción. Naturalmente, esto lo reconocemos nosotros como el proceso de pasteurización. Pasteur lo usó para preservar los grandes vinos de Francia y se apenaría con justicia si supiera que es utilizado principalmente para preservar la más insípida de todas las bebidas, la leche.

Pasteur enseguida probó que la fermentación era causada por micro-organismos específicos. Este fue un descubrimiento de gran importancia porque si la putrefacción era producida por algo en el aire y si la putrefacción en las heridas era semejante a la fermentación y cada fermentación era producida por un micro-organismo específico entonces quizás las infecciones de las heridas eran producidas por algo en el aire y quizás esto era un micro-organismo específico. Pero cómo probarlo? Desafortunadamente Pasteur nunca tuvo la oportunidad de hacerlo porque por ese tiempo un joven médico alemán, Robert Koch, apareció en escena y agregó el último eslabón en la cadena de acontecimientos relacionados con la infección. Por el tiempo en que hizo su descubrimiento, Koch era un practicante de pueblo en una región remota de Alemania. Pero no nos engañemos.

En la Alemania de este tiempo todo médico estaba imbuído con la filosofía de la experimentación controlada.

Koch estaba trabajando en la "fiebre esplénica", una enfermedad que mataba muchos animales en las granjas cada año. El se convenció a sí mismo que la enfermedad debía ser causada por un micro-organismo llamado antrax. Koch sabía que otros hombres habían sospechado de la existencia del bacilo de antrax, pero todos habían abandonado sus sospechas debido a dos observaciones:

- 1) El germen podía ser obtenido para cultivo de algunos, pero no de todos los animales enfermos con antrax.
- 2) Algunos animales aparentemente sanos en cuya sangre no se encontraba el bacilo de antrax, morían de la enfermedad.



Koch se dispuso a estudiar cuidadosamente el ciclo de vida del bacilo antrax. Descubrió que el germen tiene dos vidas para así decirlo —una forma bacilar activa y una forma esporulada inactiva—.

Koch se dio cuenta que ésta debía ser la explicación; era simplemente cuestión de cuando extrajera la sangre. Si se tomaba ésta durante la forma vegetativa, el cultivo daba positivo; si se tomaba la muestra durante el período de esporulación, el cultivo era negativo. Esta era la razón por la cual los resultados de anteriores investigadores habían sido inconsistentes.

Así en el año de 1.876, se probó por primera vez en la historia de la humanidad que un organismo microscópico específico era la causa de una enfermedad específica en los animales y en los hombres. Como consecuencia de su trabajo sobre antrax, Koch planeó sus famosos postulados, los cuales habrían de servir por muchos años como criterio para probar que era un germen el responsable de determinada enfermedad. Seis años más tarde, Koch descubrió el bacilo de la tuberculosis y al año siguiente la causa de la cólera. Después de esto, las causas de las enfermedades infecciosas llegaron con mucha rapidez. Era la edad de oro de la bacteriología.

Para terminar nuestra historia debemos volver nuestra atención a Pasteur. Era un gran paso hacia adelante establecer la teoría de los gérmenes de la enfermedad, pero el paciente saca poco provecho de saber qué es lo que lo está matando.

Qué podía hacerse para prevenir el que estas pequeñas criaturas hicieran sus estragos? En este momento como sucede tan frecuentemente en la historia de la medicina, una jugada de la suerte unida a un observador agudo se combinaron para dar nacimiento a la inmunología científica.

Pasteur estaba trabajando con cólera de pollos. Por casualidad hizo a un lado un caldo de cultivo de este organismo y no lo volvió a mirar por dos semanas. Cuando lo encontró decidió seguir adelante y utilizarlo para producir la cólera en sus pollos. Con sorpresa vio que sus pollos no se enfermaban. Pero aún había una sorpresa mayor esperándolo. Cuando intentó inocular la cólera a estos mismos pollos usando la usualmente dosis letal de organismos frescos no pudo hacerlo. Algo había sucedido a estos organismos que los dejaba no solamente avirulentos sino también capaces de proteger a los pollos normales contra la dosis de cólera que con anterioridad habían sido invariablemente fatales. Sería posible que este proceso que hemos llamado "atenuación", pudiera ser usado para proteger a los seres humanos en enfermedades fatales?

Por supuesto que lo era. Utilizando el mismo principio, Pasteur se empeñó en buscar algo que protegiera contra la más horrible de las enfermedades, la rabia. Escasamente podría haber escogido un organismo más difícil. No tenía Pasteur manera de saber que trataría con un virus que no crecería en la manera apropiada como lo hacía el de la cólera. No obstante, en 1.885, tuvo que vérselas con un niño que había sido mordido por un perro rabioso. Con vacilación, Pasteur pasó a un médico una cantidad de suero anti-rábico y el tratamiento empezó. Al no desarrollar el niño la hidrofobia la noticia se esparció por el mundo como pólvora. Pasteur se había hecho famoso de la noche a la mañana. Pacientes con rabia se apresuraban a visitarlo de todas partes de Europa. La inmunología científica era ahora una realidad.

En esto termina la parte narrativa de la historia. Pero, con vuestra autorización, permitidme agregar algunos comentarios más o menos filosóficos sobre el significado para la humanidad del nacimiento de la ciencia de la bacteriología. Cuáles son algunas de las implicaciones generales de esta historia?

- 1) El trabajo de Koch comprobó por primera vez el concepto de cualidad específica para la enfermedad. Después de Koch, no permanecían sentados soñando sobre una gran teoría que explicara la causa de todas las enfermedades. Por lo menos no hasta la llegada de Freud.
- 2) Después de Pasteur, la medicina adquirió el concepto de la prevención específica de las enfermedades. Es cierto que Jenner había hecho algo similar en la viruela. Pero el hallazgo de Jenner fue un hecho aislado. Su trabajo no dejó huellas que permitieran a otros investigadores continuar el trabajo de la prevención de las enfermedades. El enfoque sistemático de Pasteur, de otra, fue rápidamente aplicado con gran éxito en la prevención de otras varias enfermedades.
- 3) En el establecimiento de la causa cierta y específica, el hombre empezaba a tener esperanzas para tratamientos específicos y realmente, antes de que la ciencia de la bacteriología tuviera los 35 años de edad, Paúl Ehrlich, inició la hora de la terapia específica con el descubrimiento del Salvarsan para el tratamiento de la sífilis.



La etiología específica, la terapia específica y la prevención específica son las glorias de la bacteriología. En realidad, se podría decir que durante los primeros años de la bacteriología, la medicina se convirtió en una verdadera ciencia. Como resultado de ello los médicos pudieron por primera vez hacer un diagnóstico preciso de una gran cantidad de enfermedades mortales y lo que es más importante, hacer algo en beneficio del paciente. Fue por la bacteriología que pudo decir Lawrence Henderson el año 1.910, "Por la primera vez en la historia humana, un paciente al azar con una enfermedad cualquiera consultando a un médico equis, tiene la suerte de salir beneficiado en más de un cincuenta por ciento".

*Debo agradecer al Dr. William Rojas por su apoyo en la traducción*



## CRECIMIENTO Y DESARROLLO

### III EVALUACION DEL CUOCIENTE DE INTELIGENCIA

DR. OSCAR LEMA T. (1)

DR. DARIO FRANCO G. (2)

DR. CICERON CARDENAS (3)

DR. HERNAN VELEZ A. (4)

### I N T R O D U C C I O N

El crecimiento se sabe, es un fenómeno claramente influido por factores nutricionales (1, 2), genéticos (3) y endocrinos (4, 5, 6). Estudios previos (7, 8, 9), han demostrado que en niños de Antioquia el crecimiento, medido por peso, talla, edad ósea (valorada por radiografía de mano y muñeca) y calibración de piel, es dependiente del factor nutricional, siendo los factores genéticos y endocrinos de muy dudosa importancia.

El desarrollo intelectual ha sido poco estudiado y los factores que lo influyen, son para la mayoría de los autores, de tipo genético y endocrino. El papel de la desnutrición en el desarrollo mental está claro en algunas enfermedades metabólicas, tales como la galactosemia (10) y la fenil ketonuria (11), pero no es tan claro el papel jugado por otros factores nutricionales.

(1) Profesor Auxiliar. Medicina Interna. Sección de Nutrición.

(2) Instructor. Medicina Interna, Sección de Nutrición.

(3) Residente. 3er. año Medicina Interna.

(4) Profesor Agregado, Jefe de la Sección de Nutrición, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.



Trabajos en ratas (12, 13), han demostrado una correlación en desarrollo mental con el estado nutricional.

Existen algunos estudios que sugieren la relación entre desarrollo mental y desnutrición en seres humanos (14, 15, 16).

Algunos trabajos muestran que los niños hijos de madres desnutridas nacen con un desarrollo sicomotor por encima de sus padres europeos (17, 18, 19).

El presente estudio se llevó a cabo para tratar de valorar estas relaciones en un grupo de niños que tienen los mismos antecedentes genéticos y endocrinos y en donde el factor nutricional por problemas socio-económicos es notablemente diferente.

## MATERIAL Y METODOS

Dos mil doscientos veinte niños (2.220), en edad escolar fueron estudiados desde el punto de vista del desarrollo utilizando para ello el test de Goudenough (20), (test del dibujo del hombre). Seiscientos veintiún (621) niños pertenecían a la llamada clase social alta y mil quinientos noventa y nueve (1.599), a una clase social baja. Se clasificaron como de clase social alta, aquellos niños que asistían a colegios privados, en donde la enseñanza no es gratuita. Como de clase social baja se catalogaron aquellos niños que asistían a clases públicas, de pequeñas comunidades cercanas a Medellín y en donde el nivel de vida es muy bajo. Estudios complementarios hechos en los mismos niños, demostraron que los catalogados como clase social alta tenían un desarrollo pondoestatural normal, lo mismo que el desarrollo óseo medido por radiografías de muñeca y de mano (9); las ingestas nutricionales en esta clase alta son excelentes. En la llamada clase baja, estudios también complementarios de peso, talla, radiografía de muñeca, mano y exámenes bioquímicos, demostraron un estado nutricional muy pobre (7, 8), como que un 12% de los niños eran enanos por desnutrición y un porcentaje muy alto presentaban alteraciones del desarrollo óseo (9); las alteraciones bioquímicas también mostraron una anemia muy marcada, lo mismo que bajos niveles de albúmina y de proteínas totales. Estudios previos en las mismas comunidades de la clase baja, han demostrado ingestas pobres de proteínas, calorías, vitaminas y minerales muy por debajo de lo normal, como que la ingesta de calorías está en 1.700 calorías per cápita y per día, con una ingesta de proteínas de 36 gms., de los cuales, 15 son de origen animal y el resto de origen vegetal (21).



El test del dibujo de un hombre (Goudenough), fue practicado por el mismo observador y la aplicación y valoración se hizo de acuerdo con las normas estandarizadas para esta prueba. Vale la pena recordar que esta prueba no se modifica por las condiciones culturales y raciales de los individuos; la técnica de la ejecución del test fue la siguiente: se retiraron todas las imágenes que existen en las paredes del salón donde se efectuó la prueba; se les dio una hoja blanca igual a todos los niños, un lápiz de grafito blando y se les pidió que pintasen un hombre, dándoles el tiempo deseado para completar el dibujo. No se les dio ninguna dirección cuando preguntaban sobre detalles del dibujo.

## R E S U L T A D O S

En el cuadro N° 1, se puede observar la diferenciación por sexo en las clases alta y baja, el número de individuos examinados y el resultado del cociente intelectual valorado por este método, así como la desviación estandard en cada una de las pruebas y significancia estadística para los diferentes grupos. En la clase alta, el promedio del cociente intelectual fue de 100.2 más o menos 18.5, cuando en la clase baja fue de 84.9 más o menos 13.2. Como se puede observar en este mismo cuadro no hay diferencia estadística cuando se comparan hombres y mujeres en sus respectivas clases, pero existe una muy marcada diferencia estadística entre el grupo total de la clase alta y el grupo total de la clase baja con una prueba de p. de .001

CUADRO N° 1.

CLASE	SEXO	FRECUENCIA	C. I. $\bar{x} \pm \epsilon$	PRUEBA DE P.
ALTA	HOMBRES	356	103.13 $\pm$ 19.4	} .19
	MUJERES	265	101.40 $\pm$ 12.3	
	TOTAL	621	102.00 $\pm$ 18.5	} .19 } .0001
BAJA	HOMBRES	776	83.5 $\pm$ 16.3	
	MUJERES	823	86.3 $\pm$ 9.8	
	TOTAL	1599	84.98 $\pm$ 13.2	

Cuadro N° 1 - Cociente intelectual en niños de ambos sexos de dos clases socio-económicas diferentes.

En el gráfico N° 1, se presentan los valores del cociente intelectual por grupos etarios; se observa que en la clase alta las mujeres y los niños tienen un cociente intelectual que está dentro de la normalidad a través de todas las edades, llamanda solamente la atención que entre la edad de 4 y 5 años están por encima de lo normal. En los individuos de las clases bajas hay una disminución progresiva del cociente de inteligencia que se hace más aparente a la edad de 14 a 15 años.

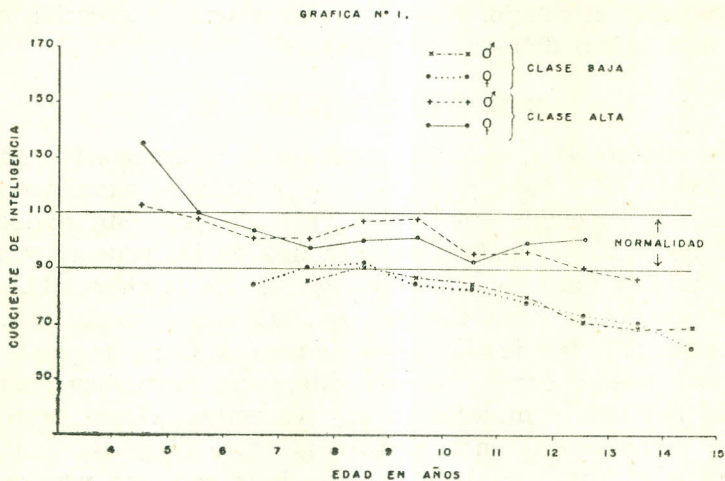


Gráfico N° 1 - Cociente de inteligencia por rango etario en niños de diferente clase socio-económica. Nótese la diferencia tan marcada de ambos grupos.

En el gráfico N° 2 presentamos la diferencia que existe en cuanto al cociente intelectual en los grupos de la clase alta y de la clase baja. En forma porcentual, se puede ver muy bien la marcada diferencia que existe en el cociente de inteligencia entre los dos grupos de población; mientras que el mayor porcentaje de individuos, hombres y mujeres de la clase alta, tienen un cociente de inteligencia entre 89 y 120, el porcentaje mayor de individuos de la clase baja tiene un cociente de inteligencia entre 69 y 89. Esto se puede apreciar mejor en el gráfico N° 3, que muestra los diferentes niveles de inteligencia; obsérvese que mientras en la clase alta hay individuos que tienen niveles de inteligencia catalogados



GRAFICA N° 2 .

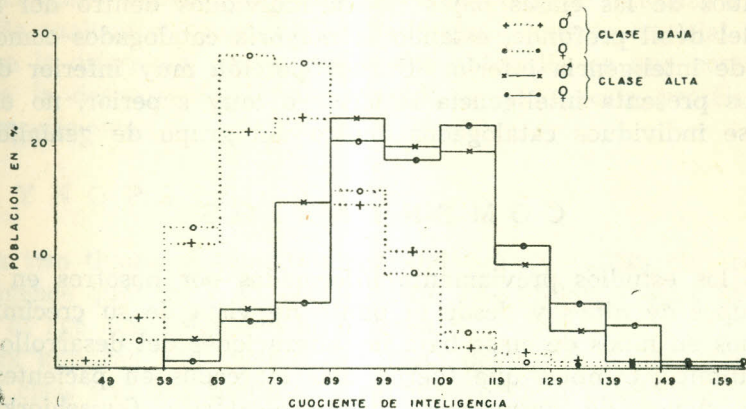


Gráfico N° 2 - Cuociente de inteligencia de dos grupos socio-económicos diferentes dados en porcentajes.

GRAFICA N° 3 .

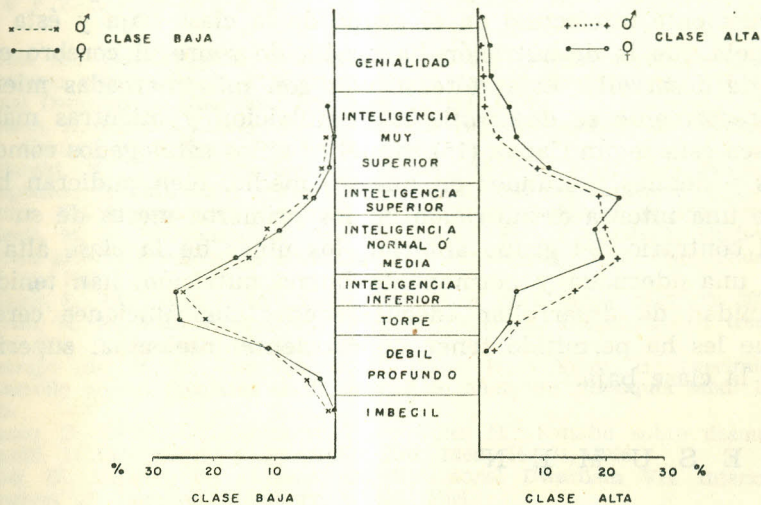


Gráfico N° 3 - Comparación del cuociente de inteligencia en dos grupos socio-económicos diferentes.

como de genialidad, muchos con inteligencia normal o media, los individuos de las clases bajas tienen individuos dentro del imbecil y del débil profundo, estando la mayoría catalogados como torpes y de inteligencia inferior. Una proporción muy inferior de individuos presenta inteligencia superior o muy superior, no encontrándose individuos catalogados dentro del grupo de genialidad.

## C O M E N T A R I O S

En los estudios previamente informados por nosotros en estos dos grupos de niños y desde el punto de vista de su crecimiento, anotamos en niños de clase baja las alteraciones del desarrollo óseo y bioquímico, cambios que fueron más marcados en pacientes con francos signos de desnutrición protéico-calórica (kwashiorkor y marasmos) (8).

Los resultados del presente estudio muestran diferencias marcadas en los mismos grupos en lo que se relaciona al cuociente de inteligencia; si tenemos en cuenta que la diferencia en ambos grupos radica en el estado nutricional, el papel que juegan los factores endocrinos y genéticos son despreciables, más aún si sabemos que el test practicado no se modifica con los patrones culturales o raciales. La desnutrición protéico-calórica sería la responsable del bajo cuociente intelectual en el grupo de la clase baja y ésta sería la secuela que la desnutrición ha producido sobre el cerebro en su etapa de desarrollo. Estas alteraciones son más marcadas mientras más precozmente se desarrolle la desnutrición y mientras más intensa sea ésta según Cabak (15). Aquellos niños catalogados como imbeciles y débiles profundos en nuestro medio, bien pudieran haber sufrido una intensa desnutrición en los primeros meses de su vida.

Al contrario del grupo anterior, los niños de la clase alta mediante una adecuada y permanente buena nutrición, han tenido la oportunidad de desarrollar adecuadamente sus funciones cerebrales, que les ha permitido tener un cuociente intelectual superior a los de la clase baja.

## R E S U M E N

Se estudió el cuociente intelectual (C. I.), de 2.220 niños de ambos sexos, mayores de 4½ años: 621 de clase social alta y 1.599 de clase social baja.



Se encontró en los niños de clase alta un cociente intelectual de 100.2 más o menos 18.5 y en los de clase baja de 84.9 más o menos 13.2. Se analizan y comentan los hallazgos, haciendo especial énfasis en que la diferencia de los resultados obtenidos es una consecuencia de la desnutrición crónica debido a un ingesta protéico-calórica insuficiente.

## S Y N O P S I S

In two thousand two hundred and twenty (2.220) children the intelligence quotient I. Q. was studied. The children were over 4½ years of age and belong to both sexes.

Six hundred and twenty one (621) belong to a high socio-economic class and one thousand five hundred and ninety nine (1.599) to the low socio-economic class.

The test used was the Goodenough. In the high socio-economic class the I. Q. was 100.2, more or less 18.5 and in the low class 84.9 more or less 13.2.

The only variable in both groups was the nutritional factor and the results strongly suggested that malnutrition is the cause of the main cause of mental impairment.

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

- 1 Cresta M.: Morphological characteristics of the population of the European economic community in relation to their type of nourishment. VII International Congress of Nutrition, Hamburg, p. 154, 1966.
- 2 Watson, E. H., and Lowry, G. H.: Growth and development of children. 2nd. Ed. Chicago, Year Book Publishers, 1954.
- 3 Wolanski, N.: The microevolution/Selection, Genetic Drift etc., Physiological Adaptation and Migration versus secular Trend, and the Problems of Causative Factor. VII International Congress of Nutrition, Hamburg, p. 156, 1966.
- 4 Lipsett, M. B., Bergenstal, D. M., and Dhyse, F. G.: Metabolic studies with human growth hormone in Dwarfism and Acromegaly. Jour. Clin. Endocrinol. 21: 119, 1961.
- 5 Wilkins, L.: Disturbances in growth. Bull. New York, Acad. Med. 29: 280, 1953.
- 6 Martin, M. M., and Wilkins, L.: Pituitary Dwarfism: Diagnosis and treatment. Jour. Clin. Endocrinol. 18: 444, 1958.
- 7 Restrepo (de) H. E., Castrillón, J. B., Galán R., y Vélez, H.: Crecimiento y desarrollo de los escolares de la ciudad de Medellín; Antioquia Med. 15: 631, 1965.
- 8 Franco, D., Lema, O., Echeverri, U., y Vélez H.: Estudio sobre desnutrición infantil. II Crecimiento y desarrollo. Ant. Med. 16: 31, 1966.
- 9 Vélez, H., Espinal, F., y Lema, O.: Nutritional Dwarfism VII International Congress of Nutrition, Hamburg, p. 285, 1966.
- 10 Anderson, E. P., Kurahashi, K., and Kalckar, H. M.: Congenital galactosemia, a single enzymatic block in galactose metabolism. Science, 123: 635, 1956.
- 11 Jervis, G. A.: Phenyl pyruvic oligophrenia. Nerv. and Ment. Dis. 33: 259, 1954.
- 12 Early weaning diet and intelligence. Nut. Rev. 23: 211, 1965.

- 13 Lat, J., Widdowson, E. M., McCance, R. A.: Some effects of accelerating growth. III Behaviour and Nervous activity. Proc. Roy. Soc. B. 153: 347, 1960.
- 14 Stoch, M. B., and Smythe, P. M.: Does undernutrition during infancy, inhibit brain growth and subsequent intelectual development? Arch. Dis. Childh. 38: 546, 1963.
- 15 Cabak, V. and Najdanvic, R.: Effect of undernutrition in early life on physical and mental development. Arch. Dis. Childh. 40: 213-532, 1965.
- 16 Cravioto, J.: Application of newer knowledge of nutrition in physical and mental growth and development. Amer. Jour. Public Health. 53: 1803, 1963.
- 17 Waterlow, J. C., Cravioto, J., and Stephen, M. L.: Protein malnutrition in man. Advanc. Prot. Chem. 15: 131, 1962.
- 18 Giber, M.: The state of development of newborn african children. Lancet 1: 1216, 1957.
- 19 Giber, M., Dean, R. F. A.: Gesell tests on african children. Pediat. 20: 1055, 1957.
- 20 Goudenough, F. L.: Test de inteligencia infantil por medio del dibujo de la figura humana. Ed. Paidos, Buenos Aires, 4<sup>a</sup> Ed., 1964.
- 21 Vélez, H., Rojas (de) M. E., Rojas, W., y Lema, O.: Suplección alimenticia. Estudio longitudinal. Ant. Med. 16: 667, 1966.



## QUERATOACANTOMA EXPERIMENTAL +

NUBIA MUÑOZ \*

PELAYO CORREA \*\*

El queratoacantoma es considerado actualmente como un tumor epitelial benigno, que aparece súbitamente en piel previamente sana, crece rápidamente en el curso de unas pocas semanas y posteriormente regresa espontáneamente en unos pocos meses, dejando una cicatriz ligeramente deprimida. Raras veces puede evolucionar en varios años. Puede presentarse aisladamente o en forma múltiple con cierta tendencia familiar.

Macroscópicamente tiene una forma redondeada de 1 a 3 centímetros de diámetro, con un cráter central llano de queratina. En su estado inicial se caracteriza histológicamente por una invaginación de la epidermis en la dermis, con gran hiperqueratosis, acantosis y presencia de algunas células aparentemente atípicas con numerosas mitosis. Cuando alcanzan su completo desarrollo, se observa un gran cráter central lleno de queratina, rodeado por labios

\* Residente.

\*\* Profesor del Depto. de Patología. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

+ Este trabajo fue realizado mediante donación de la Fundación Anna Fuller para investigaciones en cáncer.

de epidermis; en la base del cráter se ven proliferaciones de epidermis que se extienden hacia arriba y hacia abajo y entre ellas numerosas perlas córneas (1). Ha recibido numerosas denominaciones, tales como Molluscum Sebaceum (2), Molluscum pseudo carcinomatoso (3), hiperplasia pseudoepiteliomatosa (4) y "múltiple Self-healing Squamous Epithelioma" of Ferguson-Smith (5).

Ghadially ha demostrado que estas lesiones se originan en los folículos pilosos (6). Inicialmente este autor consideró tres tipos de querato-acantomas (7), pero posteriormente los agrupó en dos tipos básicos, de acuerdo al sitio de origen en el folículo piloso: el tipo I se origina en la parte superior o estable del folículo piloso, se localiza superficialmente, tiene forma de botón y pueden o no ser pediculados. Histológicamente tiene una base cóncava con una estructura papilar y queratinización superficial. El tipo II se origina en la parte inferior o transitoria del folículo piloso, tiene forma de cúpula o fresa de implantación y se localiza profundamente. Histológicamente tiene una forma de copa, cuya base está formada por un epitelio hiperplásico, con escasas proyecciones papilares cortas y gran queratinización (6).

El mismo autor ha hecho un estudio comparativo entre los queratoacantomas del hombre y los tumores inducidos con carcinógenos en varios animales de laboratorio, llegando a la conclusión de que hay una gran similitud en la morfología y la historia natural de los queratoacantomas del hombre y de los inducidos experimentalmente en animales (7, 8, 9).

Hasta ahora se desconoce la etiología del queratoacantoma. Se han propuesto varios factores etiológicos, tales como el familiar, el viral y factores actínicos (10). Últimamente Ghadially, estudió 238 pacientes con queratoacantoma y encontró que había una proporción significativamente mayor de fumadores y trabajadores que manejan alquitrán en el grupo experimental, que en el grupo control. Esto, y el hecho de que se pueden producir queratoacantomas en una gran variedad de animales de laboratorio, con carcinógenos químicos, sugiere que estos organismos juegan un papel importante en la etiología de los queratoacantomas en el hombre (11).

Clásicamente se ha considerado al queratoacantoma como un tumor benigno, pero revisando la literatura encontramos tres casos de queratoacantoma en pacientes en los cuales se demostró degeneración maligna (12, 13). El propósito del presente trabajo es aportar nuevas evidencias sobre la etiología y el comportamiento del queratoacantoma.



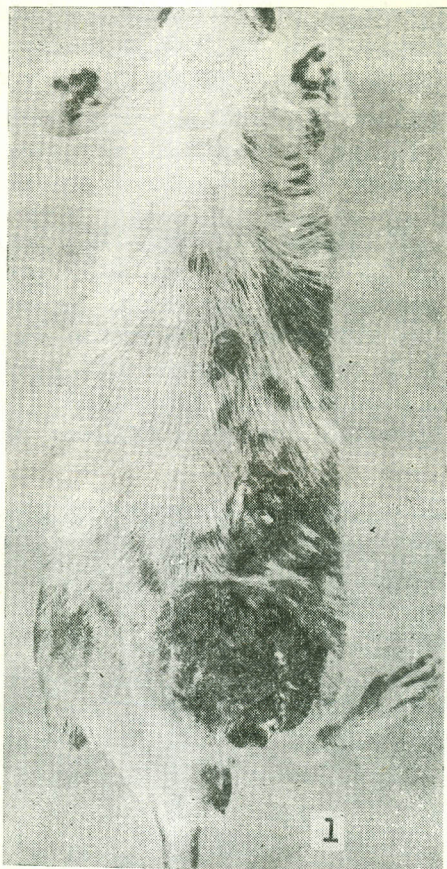


Fig. 1 - Ratón que presenta un carcinoma y dos lesiones papilomatosas pequeñas.

## MATERIAL Y METODOS.

Se utilizaron 400 ratones hembras de la cepa ICR/Ha, a los cuales se les afeitaba mensualmente el dorso y se les aplicaba diariamente durante 5 días a la semana, 0.25 mls. de soluciones al 8% y 4% de extractos de tabaco rubio y negro, preparadas en acetona. Se usó un grupo control de 100 ratones a quienes se les aplicaba solamente acetona. Los ratones se examinaban periódicamente y se



llevaba un registro de las lesiones macroscópicas. A las 54 semanas se sacrificaron los ratones sobrevivientes, practicándoseles autopsia. Este estudio hace parte de un trabajo realizado para comparar el efecto carcinogénico de los cigarrillos rubios y negros en la piel de ratones. (21).

## RESULTADOS.

De un total de 348 ratones en riesgo, 176 o sea un 50.6% desarrollaron tumores, de los cuales 77 o sea 43.8% presentaron más de un tumor (con un máximo de 7 por ratón). Se estudiaron un total de 313 tumores de los cuales un 81.5% fueron diagnosticados como queratoacantomas, 6.1% como papilomas, 0.3% como papilomas más displasia, 0.3% como papilomas más carcinomas; 11.8% se agruparon en "otros" que comprenden: adenomas sebáceos, zonas de acantosis



Fig. 2 - Queratoacantoma inicial del tipo I. Se observa hiperplasia del epitelio de la porción superior del folículo piloso. Inmediatamente por debajo del tumor se observan cortes de la porción inferior o transitoria del folículo piloso. X 74.



e hiperqueratosis que no alcanzaban a ser verdaderos papilomas, tumores con proliferación de células basales y tumores cuyas preparaciones histológicas fueron insuficientes para llegar a un diagnóstico. (Cuadro N° 1). Los 255 queratoacantomas fueron agrupados de acuerdo a la clasificación de Ghadially en: tipo I y tipo II. La categoría denominada "No clasificados", agrupa los imposibles de catalogar por la extensa necrosis o por la degeneración maligna.

En el cuadro N° 2, observamos que de los 225 queratoacantomas un 88.6% fueron de tipo I, un 9.0% del tipo II y un 2.4% no se pudieron clasificar. Un 64% del total fueron histológicamente benignos, un 13% presentaba displasia y un 23% evolucionaron a carcinomas.

Consideramos "displasia" a la presencia de un gran número de células atípicas, pero con conservación de la maduración normal

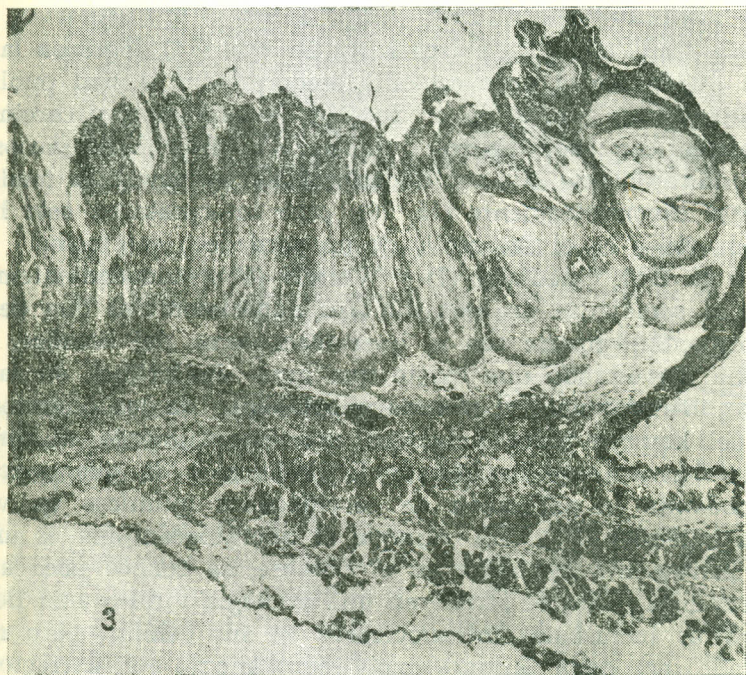


Fig. 3 - Queratoacantoma maduro tipo I. Tumor en forma de copa, con numerosas proyecciones papilares largas y queratinización superficial. Se observa nuevamente que este tumor se origina en la parte superior de los folículos pilosos. X 19.

BIBLIOTECA MEDICA  
Universidad de Antioquia  
28 MAYO 1985



del epitelio. Células atípicas" se consideraron aquellas que presentaban alteraciones en su forma, tamaño y en relación núcleo-citoplasma. De los 226 del tipo I, un 70.3% eran benignos (Figs. Nros. 1 y 2), un 13.3% presentaron displasia (Fig. N° 3) y un 16.45% evolucionaron a carcinomas (Fig. N° 4), de los cuales 16.2% hicieron metástasis. De los 23 queratoacantomas tipo II, un 13% eran benignos (Fig. N° 5), y 17.4% presentaron displasia (Fig. N° 6) y un 69.6% evolucionaron a carcinomas (Fig. N° 7), de los cuales 12.5% hicieron metástasis (Fig. N° 8), (Cuadro N° 3). Observamos que la gran mayoría de los tumores producidos fueron queratoacantomas y de éstos la gran mayoría fueron del tipo I. La frecuencia de metástasis es más o menos igual en ambos tipos. Hubo mayor proporción de tumores, tanto benignos como malignos, con los extractos de tabaco negro que con los extractos de tabaco rubio. (21)

## DISCUSION.

Desde que Yamagiwa e Ischikawa en 1919 (14), lograron la producción experimental de carcinoma epidermoide, se han publicado numerosos trabajos sobre la producción de papilomas y carcinomas en animales, con carcinógenos químicos. Posteriormente varios autores observaron que algunos de estos tumores tenían la tendencia a regresar espontáneamente (15, 16), pero interpretaron este hecho como una etapa en el desarrollo de un verdadero carcinoma.

Sólo en 1957, Ghadially (7) y Whitely (17), independientemente, notaron la semejanza de esos tumores experimentales que desaparecían espontáneamente con el queratoacantoma del hombre. Ghadially, ha demostrado que existe una gran similitud, en la histogénesis, historia natural y cuadro patológico de los queratoacantomas del hombre y los inducidos experimentalmente en conejos. (7). Posteriormente se ha logrado la producción de queratoacantomas, mediante la aplicación de carcinógenos químicos en varias especies animales (8, 9, 18). Aunque el queratoacantoma es un tumor relativamente frecuente en el hombre, se conoce poco acerca de su etiología. Unos le atribuyen una etiología viral y han llegado a demostrar inclusiones intranucleares en sus células, pero no se ha logrado reproducir lesiones experimentalmente con extractos del tumor (19).

Recientemente Ghadially (11), demostró una mayor incidencia de queratoacantomas en trabajadores que manejan alquitranes y breas, lo mismo que en los fumadores. Esto, unido al hecho de que



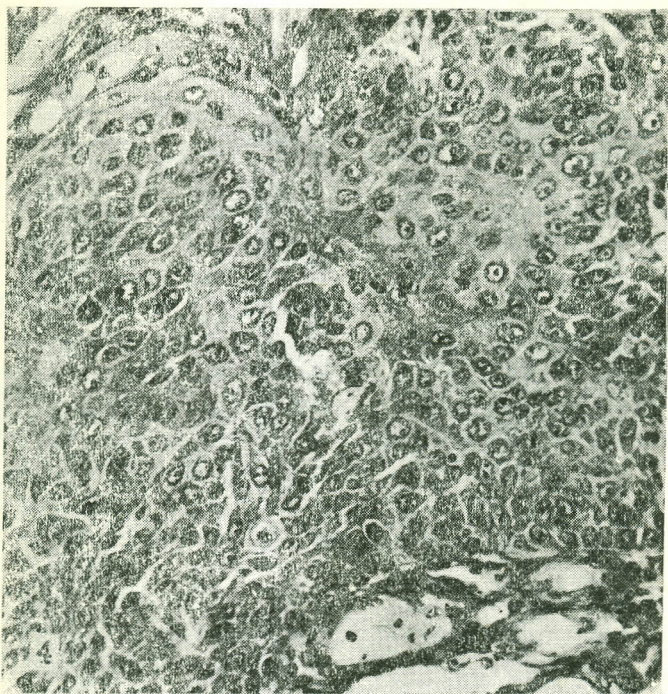


Fig. 4 - Porción de un queratoacantoma tipo I, que muestra displasia, manifestada por trastorno en la polarización de las células y numerosas mitosis con irregularidades en el tamaño del núcleo. X 272.

se pueden producir queratoacantomas experimentalmente con carcinógenos químicos, sugiere que estos compuestos pueden jugar un papel importante en la etiología del queratoacantoma en el hombre.

El presente trabajo daría soporte a esta teoría, ya que de 313 tumores producidos con extractos de tabaco, un 81.5% fueron diagnosticados como queratoacantomas. Ghadially ha demostrado ampliamente el origen de los queratoacantomas en el folículo piloso, hecho explicable, si consideramos que la mayoría de los carcinógenos liposolubles se absorben a través de los folículos pilosos, lo cual hace que el contacto entre el carcinógeno y el folículo piloso sea más prolongado que entre el carcinógeno y la epidermis, como se ha demostrado con colorantes fluorescentes (20).





Fig. 5 - Microfotografía de un queratoacantoma tipo I, en el cual ha ocurrido degeneración maligna. Se observan masas de células epiteliales malignas, proliferando inmediatamente por debajo del queratoacantoma. X 230.

Otro factor importante a considerar en la carcinogénesis cutánea es el patrón de crecimiento del pelo. Se ha observado que en ciertos animales como el conejo, la rata y el ratón, el crecimiento del pelo no se hace de una manera continua sino en forma periódica, distinguiéndose una fase de crecimiento, llamada anágeno, seguida por una fase regresiva llamada catágeno y luego una fase de reposo otelógeno. En el hombre y ciertos animales como el cobayo, no se observa macroscópicamente este crecimiento cíclico, pero cada folículo piloso presenta un patrón de crecimiento individual con un período de actividad, seguida por otro de reposo. Whitely, observó que los queratoacantomas tipo II se originaban en la fase de reposo, en tanto que los del tipo I se originaban durante la fase de actividad. Además se ha demostrado que los folículos en período de re-



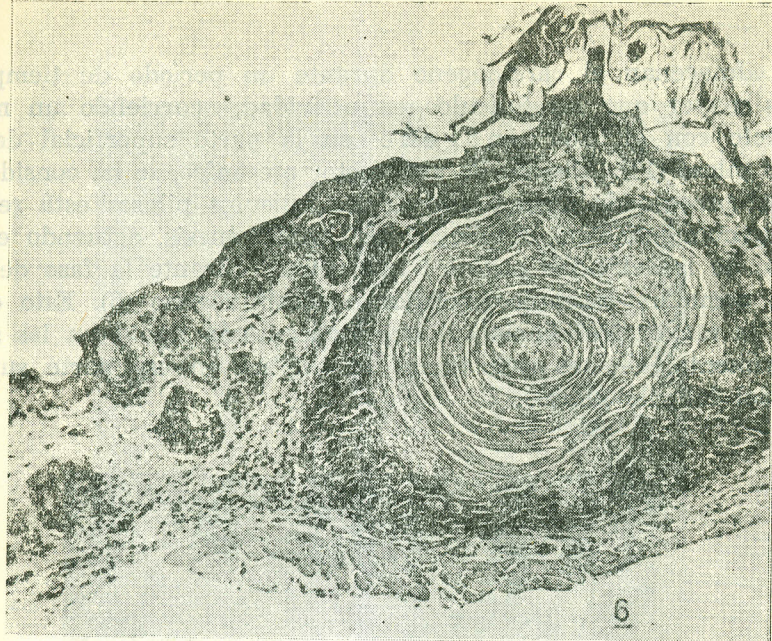


Figura 6 - Queratoacantoma inicial tipo II. Se observa que la proliferación epitelial comienza en la porción transitoria del folículo piloso o sea por debajo de la inserción del músculo piloerector. Inmediatamente por encima del tumor se observan cortes de la porción superior o estable del folículo piloso. X84.

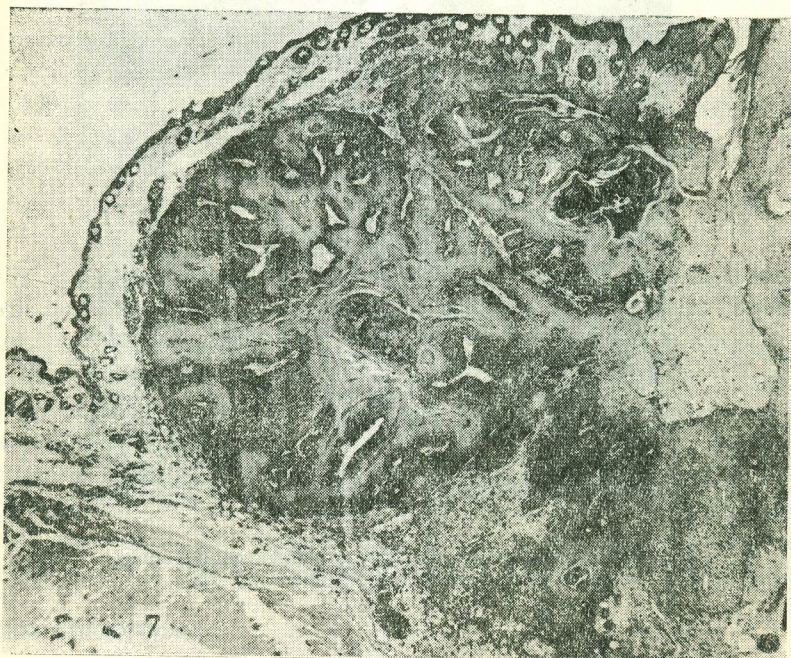


Fig. 7 - Queratoacantoma maduro del tipo II, en el cual se observan áreas de displasia. Este tumor está localizado profundamente, ya que se origina en la porción inferior del folículo piloso. X22.



posos almacenan el carcinógeno durante un período de tiempo 10 veces mayor que los folículos en actividad, ocurriendo un mayor contacto con el carcinógeno en la parte superficial del folículo piloso (19). Además de este factor mecánico, se ha considerado que el proceso de crecimiento de los folículos pilosos está relacionado directamente con el proceso de carcinogénesis, actuando el aumento de la actividad mitótica que ocurre durante la fase de anágeno, como un estímulo iniciador o cocarcinógeno (6). Esto explicaría la mayor frecuencia del queratoacantoma tipo I en las series experimentales, pues este tumor se origina en esa parte superficial del folículo piloso.



Fig. 8 - Porción de un carcinoma escamo-celular originado en un queratoacantoma tipo II.



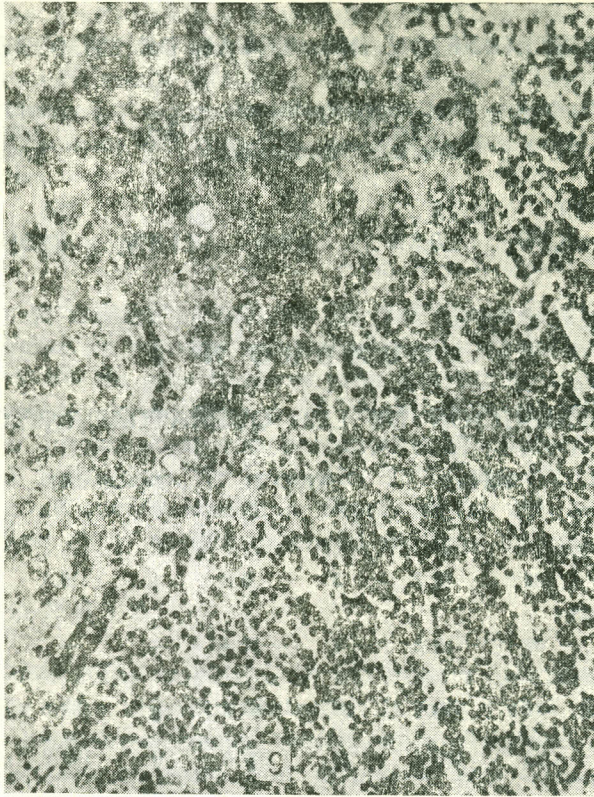


Fig. 9 - Metástasis a un ganglio linfático de un queratoacantoma. X 108.

El queratoacantoma se ha considerado como un tumor benigno y por consiguiente se trata por resecciones incompletas. Ghadially anota que los queratoacantomas inducidos experimentalmente, ocasionalmente pueden malignizarse y dar metástasis (6). Revisando la literatura encontramos tres casos de queratoacantomas con degeneración maligna en el hombre (12, 13). En nuestro trabajo encontramos un 13% de displasias y un 23% de carcinomas, de los cuales un 18.9% presentaron metástasis. Es notable también que los queratoacantomas del tipo II tienen una mayor tendencia a malignizarse que los del tipo I. No podemos extrapolar estos hallazgos

## C U A D R O N° 1

### DISTRIBUCION DEL TOTAL DE TUMORES

	Papilomas	Papilomas más displasia	Papilomas más carcinomas	Otros	Queratoacantomas	TOTAL
N°	19	1	1	37	255	313
%	6.1%	0.3%	0.3%	11.8%	81.5%	100%

## C U A D R O N° 2

### DISTRIBUCION DE LOS QUERATOACANTOMAS

	TIPO I		TIPO II		NO CLASIF.		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Queratoacantomas benignos	159	70.3	3	9.0	1	16.7	163	64.0
Queratoacantomas más displasia	30	13.3	4	17.4	—	—	34	13.0
Queratoacantomas más carcinoma	37	16.4	16	69.6	5	83.3	58	23.0
TOTAL	226	100.0	23	100.0	6	100.0	255	100.0

## C U A D R O N° 3

### INCIDENCIA DE METASTASIS

	Queratoacantoma TIPO I		Queratoacantoma TIPO II		Queratoacantoma NO CLASIF.		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Total de queratoacantomas	226	83.6	23	9.0	6	2.9	255	100
Queratoacantomas más carcinomas	37	16.4	16	69.6	5	83.3	58	23
Queratoacantomas más metastásis	6	16.2	2	12.5	3	60.0	11	18.9



experimentales directamente al hombre, pero si consideramos la gran similitud morfológica y biológica que existe entre el queratoacantoma del hombre y el experimental, podemos pensar que este tumor es potencialmente maligno, pero que en el hombre rara vez llega a malignizarse, seguramente porque las dosis de carcinógenos a que está expuestos son menores que las usadas experimentalmente en animales.

## R E S U M E N.

Se hace el análisis histológico de 313 tumores producidos experimentalmente en ratones con extractos de cigarrillos. Se encontró que un 81.5% de esos tumores eran queratoacantomas, los cuales se agruparon de acuerdo a la clasificación de Ghadially. Un 13% de estos queratoacantomas presentaron displasias, un 23% evolucionaron a carcinomas, de los cuales 19% presentaron metástasis. Se compara el queratoacantoma experimental con el humano y se hace énfasis en el posible potencial maligno de este tumor.

## S Y N O P S I S.

A histologic study was made of 313 tumors produced experimentally in mice with cigarette extracts. It was found that 81.5% of them were keratoacanthomas, which were classified according to Ghadially. Thirteen of them had displasias and 23% progressed to malignant tumors, of which 19% had metastasis. A comparison is made between experimental and human keratoacanthoma, with emphasis with the malignant potential of this tumor.

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

- 1 Lever, W. F. Histopathology of the skin. Third Edition. PP. 433-36, 1961.
- 2 MacCormac, H. and Scarff, R. W. Molluscum sebaceum. Brit. J. Dermat. 48: 624-26, 1936.
- 3 Church, R. E. Molluscum pseudocarcinomatousum. Lancet, 1: 460, 1955.
- 4 Grispan, D. and Abulafia, J. Idiopathic cutaneous pseudoepitheliomatous hyperplasia. Cancer 8: 1047, 1955.
- 5 Smith, J. Case of multiple Primary Squamous Cell Carcinomata of the skin in a young man, with spontaneous healing. Brit. J. Dermat. 46: 267, 1934.
- 6 Ghadially, F. N. The role of the hair follicle in the origin and evolution of some cutaneous neoplasms of man and experimental animals. Cancer 14: 801-15, 1961.
- 7 Ghadially, F. N. A comparative morphological study of the kerato-acanthoma of man and similar experimentally produced lesions in the rabbit. J. Path. & Bact. 75: 441-53, 1958.

- 8 Ghadially, F. N. The experimental production of kerato-acanthomas in the hamster and the mouse. *J. Path. & Bact.* 77: 277-82, 1959.
- 9 Ghadially, F. N. Carcinogenesis in skin of hedgehog. *Brit. J. Cancer* 14: 212-15, 1960.
- 10 Belisario, J. C. *Cancer of the skin - London, England. Butterworth & Co. (Publishers) Ltd. 1959, pp. 82-93.*
- 11 Ghadially, F. N., Barton, B. W. and Kerridge, D. F. The etiology of kerato-acanthoma. *Cancer* 16: 603-10, 1963.
- 12 Nicolau, S. G. and Bálus, L. Kerato-acanthoma and its relation with epithelial skin tumors. (Report of a case that developed malignant change). *Oncologia (Basel)* 17: 120, 1964.
- 13 Conejo García, E., Martínez Sahuquillo, A., Quintanilla Gutiérrez, E. y Rodríguez Moreno, T. Algunas consideraciones sobre el queratoacantoma y su tratamiento con injertos libres y pediculados. *Acta Derm. Sifil. (Madrid)* 54: 821, 1963.
- 14 Yamagiwa, K. and Ichikawa, K. Experimental study of pathogenesis of carcinoma. *J. Cancer Res.* 3: 1-29, 1918.
- 15-16 Cited by Ghadially, F. N. (Ver referencia N° 7).
- 17 Whitely, H. J. The effect of the hair growth cycle on experimental skin carcinogenesis in rabbit. *Brit. J. Cancer* 11: 196, 1957.
- 18 Rigdon, R. H. Keratoacanthoma, experimentally induced with methyl cholantrene in chicken. *Arc. Dermat.* 79: 139, 1959.
- 19 Baer, R. L. and Kopf, A. W. Keratoacanthoma. *Year book of Dermatology, 1962-1963.*
- 20 Berenblum, I., Haran-Ghera, N., and Trainin, N. Experimental analysis of hair cycle effect in mouse skin carcinogenesis. *Brit. J. Cancer* 12: 402, 1958.
- 21 Muñoz, N. y Correa, P. Comparative effect of two types of tobacco. *Cancer. En prensa.*



## HEMIATROFIA FACIAL PROGRESIVA

Enfermedad de Parry Romberg

### PRESENTACION DE DOS CASOS

CARLOS S. URIBE U. +  
JAVIER GONZALEZ M. +

La hemiatrofia facial progresiva es una entidad rara que Parry trató de individualizar en 1825. Fue descrita por primera vez por Romberg en 1846, con el nombre de "Trofoneurosis de la cara". En 1871, Eulenburg le dio el nombre de Hemiatrofia facial progresiva. Entre las monografías clásicas están las Möbius (1895), Marburg (1912), Cassirer (1912). Luego vinieron estudios más importantes como los de Wartenberg (1.925) (1), Marinesco, Kreindler, Facon (1931) (2), Archambault y N. K. From (3), publicaron en 1932 un trabajo con cerca de 400 casos. Dechaume (4), más recientemente (1954), hace una completa revisión de esta entidad y reporta tres casos.

### PRESENTACION DE LOS CASOS

Caso N° 1. L. A., 13 años. Masculino. Antecedentes familiares sin importancia. Sufrió asma desde los 7 años de edad. Consultó al

+ Servicio de Neurología y Neurocirugía del H.U.S.V.P., Medellín-Colombia.

servicio de Neurología del H.U.S.V.P., en I-21-64, porque hacía 3 años había presentado traumatismo craneofacial leve en región fronto-parietal izquierda. Luego había notado atrofia y retracción de la piel de la hemicara izquierda. No había manifestado sintomatología neurológica. Al examen: pálido, con hipertrofia amigdaliana, en aparato respiratorio se auscultaban algunos estertores sibilantes. En la cara se apreciaba una zona deprimida, hipocrómica, fronto-parietal izquierda, sin compromiso óseo y con escaso cabello a este nivel. En algunas porciones había pequeñas manchas hiperocrómicas. Facial simétrico. En región nasolabial del mismo lado y mentoniana, había retracción cutánea. (Foto N° 1).

LABORATORIO: La Neumoencefalografía demostró moderada dilatación ventricular izquierda sin atrofia cortical. L.C.R. de aspecto normal, albúmina 21 mgm%, globulinas negativas, glucosa 77 mgm%, cloruros 122 mEq+l, linfocitos 3. El electroencefalograma fue normal. Hb. 13.95 gm.%, Ht. 44, leucocitos 8.000, N. 34%, E. 19%, L. 47%.

CASO N° 2. G. G. 16 años. Femenino. Antecedentes familiares sin importancia. Consultó al Hospital Mental de Antioquia en XII-16-65, porque presentaba cuadro de excitación psicomotora. Refería que hacía 6 años notó la aparición de una mancha hiperocrómica superciliar derecha que fue ascendiendo hacia el cráneo hasta formar un surco fronto-parietal. Unos meses después de la aparición de la lesión, notó la mancha violácea en la región dorsal derecha que se extendía a la nuca. Al examen: orientada, sin trastornos sensorio-perceptivos, se notaba la presencia de unas manchas de color café en región dorsal y cervical derechas. La piel de la región fronto-parietal derecha era atrófica, con porciones hiperocrómicas, e irregular al tacto hasta el punto de dar la impresión de un defecto óseo marcado. El hemitórax derecho parecía un poco más pequeño que el opuesto. La motilidad, sensibilidad y coordinación eran normales. (Foto N° 2).

LABORATORIO: La neumoencefalografía demostró un ventrículo lateral izquierdo moderadamente dilatado, sin atrofia cortical. L. C. R. de aspecto normal, albúmina 32 mgm.%, globulinas negativas, glucosa 58 mgm.%, cloruros 600 mgm.% linfocitos 6. El electroencefalograma mostró un sufrimiento cortical discreto frontal izquierdo y parasagital parietal derecho. La serología fue negativa.



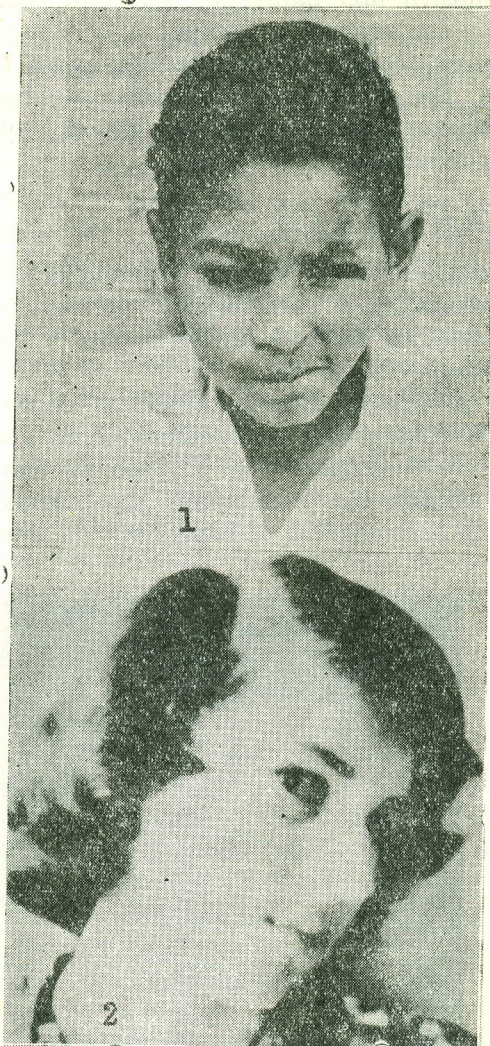


Foto N° 1 - Nótese el surco y la atrofia de la piel en región superciliar izquierda y la retracción cutánea en surco nasogeniano.  
Foto N° 2 - Nótese el surco fronto-parietal derecho.



Hb. 13.2 gm.%, Ht. 44%. La radiografía simple de cráneo demostró una hipoplasia del parietal derecho. (Foto N° 3). Una prueba de Rorschach mostró una baja capacidad intelectual. Se hizo biopsia de la lesión y fue reportada normal.

Durante su período de hospitalización no tuvo manifestaciones psiquiátricas. En su hogar manifestaba algunos episodios depresivos y conversivos. Recibió Librium. En el momento presente está en buenas condiciones.

#### C O M E N T A R I O:

La hemiatrofia facial es un transtorno trófico progresivo de etiología desconocida y caracterizado por un desgaste de alguno o de todos los tejidos de un lado de la cara y que puede extenderse más allá de esos límites. (5).

Se han propuesto diferentes teorías sobre la etiología de la afección. Wartenberg (6), la considera como una enfermedad heredodegenerativa. Rothmann (7), propuso la teoría endocrina explicando la asociación con transtornos glandulares y ciertas enfermedades como la acromegalia, el Basedow y la lipodistrofia progresiva.

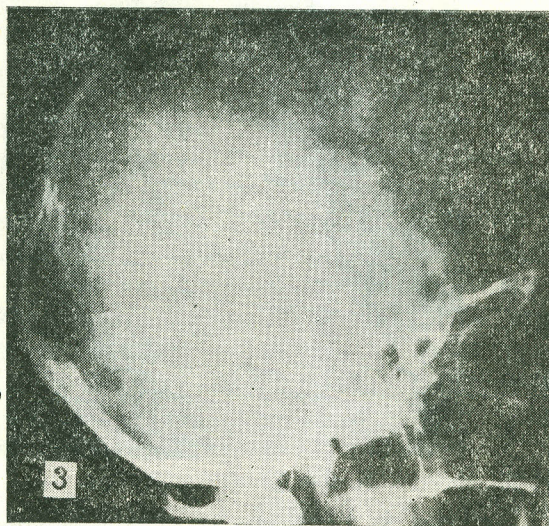


Foto N° 3 - Nótese el doble contorno óseo en la región parietal superior que indica el adelgazamiento del hueso a ese nivel, debido a la hipoplasia.



La teoría esclerodérmica propuesta por Cassirer en casos de la coexistencia de las dos afecciones, se trataría de un trastorno del simpático que sería el responsable de los defectos tróficos y los cambios vasomotores, pero, los dos procesos no pueden considerarse como idénticos, siendo su traducción clínica diferente. La existencia de neuralgias faciales, de anestias, o de molestias tróficas limitadas a una de las ramas del trigémino han hecho pensar en un influjo nervioso en la enfermedad.

La teoría simpática defendida por Dejerine (8), Archambault, Marinesco, Mollaret (9), y muchos autores más es la principal. Está fundada en argumentos experimentales como la ablación del plexo cervical superior y corroborada por la excitación del simpático que produce un síndrome de Pourfour du Petit y una hemihipertrofia facial. Los argumentos clínicos a favor de esta teoría serían las existencias de un buen número de observaciones de un síndrome de Claude Bernard Horner asociado. Otras lesiones oculares se han descrito; tales como una miriasis unilateral, iritis y queratitis de tipo neuroparalítico. La frecuencia de migrañas unilaterales, las perturbaciones del reflejo pilomotor y molestias vasomotoras y sudorales hablan a favor de la teoría simpática.

En varias observaciones la hemiatrofia facial ha sido producida por lesiones del sistema simpático periférico, tales como en el síndrome de Dejerine-Klumpke, tumor tiroideo, costilla cervical, adenopatías, cicatrices de quemaduras, tumor vertebral, lesiones pleuropulmonares de TBC, etc.

Entre las causas determinantes de la entidad se pueden citar las infecciones generales como la erisipela, la fiebre tifoidea, la difteria, la escarlatina y la rubeola. La sífilis y la tuberculosis. La encefalitis por el compromiso de centros simpáticos diencefálicos. La poliomielitis anterior aguda. Otras causas neurológicas, como la siringomielia, la esclerosis en placas, la tabes y los tumores de la fosa posterior. También se han señalado causas locales como los traumatismos regionales del simpático de origen obstétrico y las infecciones dentarias.

La afección se presenta con mayor frecuencia en la edad joven, Sin embargo, ninguna edad está libre. Usualmente se desarrolla durante la segunda década y hay casos congénitos y aún hasta los 74 años (From) (3); no hay predilección por el sexo.

La forma típica se instala lentamente precedida a veces de dolores neurálgicos o espasmos musculares. Se ha observado al principio la aparición de una placa cutánea acrómica o de una mancha



pigmentada azulosa situada bien sea en la mejilla o en la frente o a nivel del maxilar inferior, pero siempre en un solo lado. Posteriormente se hace aparente la atrofia progresiva de todos los tejidos de la hemicara (piel, grasa, tejido conjuntivo, músculos y huesos). El compromiso inicial del tejido celular subcutáneo es el signo capital de la enfermedad. La piel se vuelve seca, indurada, adherida al plano óseo y toma aspecto de una cicatriz. Los huesos se atrofian muy discretamente, dependiendo de la edad del comienzo de la enfermedad ya que cuando se inicia temprano la atrofia ósea será mayor. Los músculos faciales, masticadores, orbiculares, del velo y de la lengua participan del proceso. El examen eléctrico no muestra degeneración ni hay debilidad muscular.

La lesión puede localizarse en el territorio de una de las ramas del trigémino, extenderse a la hemicara, la nuca y más raro al hemitórax correspondiente. Su progresión es irremediable. Cuando la enfermedad está bien desarrollada, la apariencia del paciente es muy llamativa ya que la hemicara comprometida tiene aspecto de vejez en comparación a la opuesta.

En contraste a la forma clásica descrita por Romberg, existen otras de extensión atípica como las bilaterales (Mollaret), aquellas que se extienden a la mitad del cuerpo, y formas de distribución alterna que son excepcionales con hemiatrofias facial de un lado y de la mano y el pie del opuesto (Luntz). Sterling (10), describió un curioso caso de hemiatrofia facial de un lado y hemihipertrofia del otro.

También existen formas asociadas a lesiones de tipo pigmentario cutáneo como el vitiligo y los nevos; el tic doloroso verdadero y en ocasiones anestias cutáneas; a crisis epilépticas generalizadas o jacksonianas. Brain (5), describió un caso de epilepsia derecha con hemiatrofia facial izquierda, hemiplejía, hemianestesia, hemianopsia, afasia y atrofia del hemisferio cerebral izquierdo demostrada en la neuromiografía. Ford (11), ha observado también convulsiones en un caso descrito por él. Merrit y col. (12), han reportado dos casos de convulsiones localizadas en el lado opuesto a la hemiatrofia facial con depósito de calcio en el hemisferio correspondiente.

Se ha descrito la enfermedad asociada a la sirinomielia y al escleroderma. Por último, se ha asociado a enfermedades mentales, psicosis y neurosis (Alajouanine) (13).

La enfermedad hay que diferenciarla de lesiones múltiples, de asimetría facial por exceso y defecto. Entre las primeras están la



hemihipertrofia facial, tumores del cóndilo, etc. Las por defecto se pueden resumir en las asimetrías fisiológicas sin atrofia, las agnesias mandibulares y las hipoplasias causadas por radioterapia en una edad temprana, las infecciones generales o por vecindad que causan artritis de la articulación temporomandibular. La hemiplejía infantil debe diferenciarse de las formas de la enfermedad que interesan la mitad del cuerpo. Los trastornos motores y de los reflejos ayudan a su diagnóstico. En el escleroderma la simetría y la induración que preceden a la atrofia ayudan a la diferenciación. La lipodistrofia progresiva debe tenerse en cuenta, pero se trata de un compromiso del tejido graso generalmente simétrico donde la atrofia de la piel es excepcional y no existe lesión ósea.

En cuanto al pronóstico, la enfermedad puede detenerse antes del compromiso total de la hemicara. El trastorno no causa incapacidad. No hay tratamiento específico. Las medidas estéticas y las paliativas para los casos de neuralgia facial sería lo único efectivo.

## RESUMEN

Se presentan dos casos por primera vez descritos en Colombia, de atrofia facial progresiva (Enfermedad de Parry Romberg). Ambos pacientes fueron adolescentes. Uno de ellos, además de la hemiatrofia facial derecha, el hemitórax del mismo lado se notaba un poco más pequeño que el opuesto. En el otro paciente, sólo aparecía la hemiatrofia facial aislada sin ninguna otra manifestación clínica de importancia.

Se mencionan las discretas alteraciones de la N. E. G., consistentes en moderada dilatación del ventrículo izquierdo en ambos casos con hemiatrofia facial ipsi y contralateral, respectivamente.

Se destaca la hipoplasia ósea parietal derecha comprobada radiológicamente en el segundo caso.

Se hace una revisión de la literatura y descripción del cuadro clínico de esta rara enfermedad.

## SYNOPSIS

Two cases of Progressive Facial Hemiatrophy (Parry Romberg disease) are described for the first time in Colombia.

Patients ages were thirteen and sixteen. One of them also showed discrete right chest hemiatrophy. The P. E. G. findings were

mild dilatation of the left ventricle in both cases, ipsilateral in one and contralateral in the other.

In the second case hypoplasia of the right parietal region of the skull was seen.

A review of the literature and a description of the clinical picture of this rare condition are included in this report.

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

- 1 Wartenberg, R. Zur klinik und pathogenese der hemiatrophia faciei prog. Arch. f. Psychiat. 74: 602, 1925. (Citado por Ford).
- 2 Marinesco, G., Kreinder, A. Facon, E. Sur la phatogénie de l'hématrophie faciale. Paris Médical. 13: 269-275, 1932. (Citado por Dechaume).
- 3 Archambault, L. From, N. K. Progressive facial hemiatrophy. Arch. Neurol. Psychiat. 27: 529, 1932. (Citado por Dechaume).
- 4 Dechaume, M., Cahuépé, J., et Dubruille, J. L'hématrophie faciale progressive. Rev. de Stomatologie. 55 (1): 12-41, 1954.
- 5 Brain, W. R. Diseases of the Nervous System. 6<sup>a</sup> ed. Loundom Oxford University Press, 548-552, 1962.
- 6 Wartenberg, R. Progressive facial hemiatrophy. Arch. Neurol. Psychiat. 54: 75, 1945. (Citado por Brain).
- 7 Rothmann, S., Khrysa, H. Arch. Derm et Syph. 55: 135, 1.947. (Citado por Dechaume).
- 8 Dejerine., Krebs. Paralyse radicaire du plexus brachial d'origine traumatique avec syndrome simpatique, hematrophie faciale et traumatisme sensitifs étendus. Revue Neurol. 1: 321-324, 1914. (Citado por Dechaume).
- 9 Mollaret, P. Contribution a L'étude clinique et etiologique de l'hématrophie faciale progressive. Revue Neurol. 11: 463-474, 1932. (Citado por Dechaume).
- 10 Sterling. Hemihypertrophie et hematrophie faciale. Revue Nurol. 296, 1927. (Citado por Dechaume).
- 11 Ford, F. R. Diseases of the nervous system. 4<sup>a</sup> ed. Springfield, Charles C. Thomas, 1962.
- 12 Merrit, K. K., Faber, H. K., and Bruch, H. Progressive facial hematrophie. A report of 2 cases with cerebral calcification. J. Pediat. 10: 374. 1937. (Citado por Ford).
- 13 Alajouanine, T., Barbizet, J., et Remond. Hematrophia faciale et epilepsie troubles mentaux, hemiatrophie cerebrale homolaterale. Societe de Neurologie Seance du 7 avril. Revue Neurol. 81: 4, 1949. (Citado por Dechaume).



## RESULTADOS COMPARATIVOS DE ANTIBIOGRAMAS REALIZADOS POR LOS METODOS DE DILUCION EN TUBO Y DIFUSION EN AGAR +

DR. HERNANDO ROCHA POSADA \*\*

SRTA. FLOR EMILIA LEURO ROSAS \*\*\*

Con la creciente aparición de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos y quimio-terápicos, las pruebas para conocer su susceptibilidad se realizan cada vez con más frecuencia en el laboratorio. En la medida que estos "tests", se han hecho de rutina, una comprensión básica e interpretación clínica adecuadas son cada vez más necesarias como manera de utilizar mejor estas sencillas a la vez que complejas pruebas.

Es cierto que en estas pruebas "in vitro" no se tienen en cuenta los numerosos factores que operan "invivo". Sin embargo, el médico que hace el esfuerzo de familiarizarse con estos estudios, en relación con sus pacientes infectados, encontrará en ellos una guía de incalculable valor en la selección de la mejor droga para administrar en una situación clínica determinada. En ocasiones la gravedad de una infección o la sensibilidad de un órgano afectado imponen una urgente medicación antes de conocer cualquier estudio

\* Trabajo realizado en la Unidad de Patología Infecciosa de la Sección de Medicina Interna. Univ. Nal. Hospital San Juan de Dios. Bogotá. Colombia.

\*\* Instructor Asociado de Medicina Interna. Director de la Unidad de Patología Infecciosa.

\*\*\* Licenciada en Bacteriología y Ciencias Aplicadas. Auxiliar de Docencia. Sección de Medicina, Univ. Nal.

de laboratorio previo; tal es la situación en ciertos estados septicémicos, meningíticos, etc. (8, 9).

Se habla de la resistencia en el sentido académico cuando un germen es capaz de crecer en presencia de cualquier concentración químio-antibiótica. No es demasiado común ya que elevando suficientemente las concentraciones se llegará a una inhibición. Se habla de resistencia en sentido práctico cuando las bacterias no son inhibidas por concentraciones de las sustancias tan altas como las mayores que se pueden obtener en el organismo con dosis terapéuticas y por lo tanto sin causar graves manifestaciones tóxicas. Tampoco ésto es rigurosamente cierto ya que las concentraciones orgánicas de los medicamentos son distintas para cada órgano y por lo tanto diferentes de la concentración plasmática. De manera que el beneficio que estas pruebas pueden proporcionar dependen en primera instancia del conocimiento de las concentraciones sanguíneas y orgánicas útiles de los químio-antibióticos, de sus depósitos, de sus lugares de eliminación, de la posibilidad o imposibilidad de atravesar ciertas barreras naturales orgánicas, del espectro o campo útil de estos preparados, etc.

Las técnicas empleadas habitualmente en el laboratorio pueden ser: a) de DIFUSION: en éllas se aplica el químio-antibiótico en un punto del medio de cultivo sólido y a través del cual difunde, obteniéndose un gradiente de concentraciones que en algún punto será lo suficientemente bajo para permitir el crecimiento de la bacteria en estudio. Se realiza colocando el preparado en cavidades construídas en el agar, en cilindros, en tabletas y en discos (antibiograma en profundidad para microaerofilia y en superficie para aerófilos exclusivos); b) de DILUCION: en los cuales se incorpora al medio de cultivo sólido o líquido la sustancia en concentraciones variables, de manera que se puede establecer con exactitud la concentración inhibitoria mínima (C. I. M.), equivalente a concentración bacteriostática, así como también la concentración bactericida, datos de suma importancia para adecuar la dosis requerida en determinada situación clínica; c) INTERMEDIOS: el método de Szibalski, denominado "en placa gradiente" y el de "concentración fija en placa", permiten determinar con exactitud, igual que con el método de las diluciones, la C. I. M. (6). Son de uso práctico cuando se trata de estudiar numerosas cepas.

El método de difusión en agar (disco), introducido en la práctica en 1944, por Vicent y Vicent (14), ha despertado siempre gran controversia acerca de su exactitud en comparación con el método



de las diluciones. Las diferencias técnicas y de costo tan extremas entre los dos procedimientos nos indujo a realizar una evaluación comparativa de los mismos.

## MATERIALES Y METODOS:

Un total de 200 cepas, en su mayoría gérmenes gramnegativos, fueron sometidas al estudio de sensibilidad antibiótica comparada por los métodos de la dilución en tubo y la difusión en agar (método del disco). El material estudiado estuvo constituido por 72 cepas de Estafilococo patógeno, 84 de Proteus, 21 de Pseudomonas aeruginosa, 12 de Escherichia coli y 11 de patógenos gram negativos diversos.

Los antibióticos utilizados así como la concentración de los mismos en los discos fueron: Colimicina (1 mcg.), Metaciclina (30 mcg.), Tetraciclina (30 mcg.), Gentamicina (10 mcg.), Kanamicina (30 mcg.), Cloranfenicol (30 mcg.), Oleandomicina (15 mcg.), Oxitetraciclina (30 mcg.), Nitrofurantoína sódica (100 mcg.) y Novobiocina (30 mcg.).

Dilución en tubo. Como medio de cultivo se utilizó el agua peptonada al 2% adicionada de glucosa (concentración al 1%) y rojo de fenol como indicador. Las soluciones de antibióticos, preparadas a partir de sustancias básicas proporcionadas por diversos laboratorios farmacéuticos, fueron conservadas permanentemente a 4°C., tanto las soluciones "Stock" como las "Standard"; estas últimas, preparadas cada diez días aproximadamente, se agregaron en la cantidad de 1ml. al primer tubo de una serie de 10 que contenían igual cantidad de medio de cultivo; pases de 1 ml. hasta el último tubo permitieron obtener concentraciones antibióticas que oscilaron entre 500 y 0.95 mcg. por ml. (Nitrofurantoína sódica, Tetraciclina, Metaciclina, Oleandomicina, Cloranfenicol, Novobiocina, Kanamicina, Oxitetraciclina) y entre 400 y 0.75 mcg. por ml. (Gentamicina y Colimicina). Luego se agregó una gota del cultivo del germen, diluido de manera tal que la concentración de bacterias oscilara entre  $10^5$  y  $5 \times 10^5$ . Así logradas estas diluciones, las series de tubos fueron incubadas a 37°C., durante 18-24 horas, luego de las cuales se procedió a determinar la Concentración Inhibitoria Mínima (C. I. M.), dada por la cantidad antibiótica existente en el último tubo que no mostró acidificación del medio o turbidez luego de la agitación.

Difusión en agar. Agar nutritivo extendido en cajas de Petri, fue el medio empleado. El inóculo se preparó diluyendo en solución

salina un cultivo del germen hasta obtener una concentración comparable al tubo N° 2 de la escala de Mac-Farland, el cual fue extendido cuidadosamente con escobillón por toda la superficie del agar. Utilizando una pinza flameada a la llama, se colocaron los respectivos discos a una distancia el uno del otro de unos 20 mm. Luego las cajas se incubaron a 37°C., durante 18 horas, al término de las cuales se procedió a la lectura. El criterio para considerar sensible o resistente una cepa estuvo condicionado a la presencia o ausencia de una zona de inhibición y no al diámetro o área de la misma, ya que veremos como numerosos factores intervienen en su producción.

**RESULTADOS:** Con las 200 cepas bacterianas fueron realizadas un total de 1.553 pruebas antibióticas conjuntas, empleando 10 antibióticos. (Tabla N° 1). Los resultados, bien de sensibilidad o resistencia, se expresan de acuerdo a la concentración que tenía el disco. De manera que cuando la concentración en el disco era de 30 mcg., se correlacionó con la misma cantidad en el tubo, aunque

T A B L A N° 1

N° de pruebas practicadas a cada una de las cepas estudiadas

Antibiótico germen	(+) Estaf. Pat. Proteus P. Aerg. E. Coli Varias					Total
	Cepas	Cepas	Cepas	Cepas	Cepas	
Colimicina	72	84	21	12	11 (++)	195
Metaciclina	72	82	21	10	9	194
Tetraciclina	70	81	21	12	6	190
Gentamicina	71	82	21	5	6	185
Kanamicina	71	82	21	5	3	182
Clorafenicol	57	69	14	11	6	157
Furadantina	45	67	13	11	9	145
Oxitetraciclina	41	69	13	10	3	136
Novobiocina	33	54	9	—	—	96
Oleandomicina	24	29	10	7	3	73
<b>TOTAL</b>	<b>556</b>	<b>699</b>	<b>164</b>	<b>82</b>	<b>52</b>	<b>1.553</b>

(+) P. Mirabilis: 449, p. Vulgaris: 109, P. Morganii: 73 y P. Roettgeri: 68.

(-++) E. Intermedium: 4 Cepas, E. Freundii: 2, Keb. Aerobacter: 2 Paracolobactrum: 2, Salmonella A: 1.



con este método se llevará a la concentración mínima inhibitoria (0.95 y 0.75 mcg. en el 10° tubo.

En 1.114 pruebas se demostró una absoluta correlación entre los dos procedimientos (71.7%). De ellas 998 correspondieron a sensibilidad conjunta (64.2%) y 116 a resistencia (7.4%). En un 28.2% hubo discordancia, bien porque la cepa fue sensible por el método de las diluciones y resistentes mediante difusión (24.0%) y en menor grado debido a la situación inversa (4.1%, (Tabla N° 2).

## T A B L A N° 2

### T O T A L

#### 1.553 Pruebas Antibióticas Conjuntas

Resultado	N°	%	Total
Sensibilidad Conjunta	998	64.2	1.114
Resistencia Conjunta	116	7.4	(71.7%)
Sensibilidad - Tubo			
Resistencia - Disco	374	24.0	439
Sensibilidad - Disco			
Resistencia - Tubo	65	4.1	(28.2%)

En particular, con el Estafilococo fue posible obtener un mayor grado de correlación que con las demás especies bacterianas; con esta especie la sensibilidad o resistencia por los métodos ascendió al 89.9%, mientras que con las cepas de Proteus, Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa la correlación osciló entre 60.5% y 62.8%. El grupo constituido por especies diversas se situó entre las dos cifras con un 71.1%. (Tablas Nros. 3-4-5-6-7). Con todas las cepas estudiadas fue si muy bajo el porcentaje que mostró sensibilidad por el método de la difusión y resistencia en el tubo (entre 1.2% y 6.5%.

### COMENTARIOS:

Conviene o no usar métodos simplemente cualitativos, semi-cuantitativos o cuantitativos en la práctica de antibiogramas? Ha-

ciendo abstracción de toda consideración tendríamos que aconsejar el método cuantitativo por cuanto, aparte de informarnos sobre la sensibilidad del germen, nos informa sobre ese grado de sensibilidad permitiéndonos utilizar la dosis medicamentosa adecuada a cada caso en particular. Sin embargo, como veremos existen numerosos factores que influyen en la práctica de estos estudios, los cuales por su importancia desaconsejan los criterios estáticos y rígidos. Acorde con las necesidades, también es importante tener en cuenta si el esfuerzo que significa utilizar una determinada técnica justifica las ventajas que ella reporta al práctico y si éste las aprovecha adecuadamente.

El antibiograma por difusión en placas de Petrí realmente constituye una de las pruebas bacteriológicas de importancia para poder instaurar una terapéutica anti-infecciosa, más o menos racional en corto plazo. Se trata de un procedimiento de orientación y más que ninguna otra prueba de laboratorio requiere de una estrecha colaboración entre el médico y el bacteriólogo. La mayor responsabilidad cabe a este último que tiene en sus manos toda la tarea, desde la colección de la muestra hasta el informe final.

Las fallas imputables a los antibiogramas por difusión pueden resumirse en dos puntos: 1º) Sin sensibilidad con tratamiento efectivo y 2º) Con sensibilidad y tratamiento inefectivo. En los dos casos entran en juego una serie de factores propios al individuo, especialmente inmunológicos que no entraremos a analizar, así como

### T A B L A N° 3

#### ESTAFILOCOCO

#### 556 Pruebas Antibióticas Conjuntas

Resultado	Nº	%	Total
Sensibilidad			
Conjunta	497	89.3	500
Resistencia			
Conjunta	3	0.5	(89.9%)
Sensibilidad - Tubo			
Resistencia - Disco	49	8.8	56
Sensibilidad - Disco			
Resistencia - Tubo	7	1.2	(10.08%)



ciendo abstracción de toda consideración tendríamos que aconsejar el método cuantitativo por cuanto, aparte de informarnos sobre la sensibilidad del germen, nos informa sobre ese grado de sensibilidad permitiéndonos utilizar la dosis medicamentosa adecuada a cada caso en particular. Sin embargo, como veremos existen numerosos factores que influyen en la práctica de estos estudios, los cuales por su importancia desaconsejan los criterios estáticos y rígidos. Acorde con las necesidades, también es importante tener en cuenta si el esfuerzo que significa utilizar una determinada técnica justifica las ventajas que ella reporta al práctico y si éste las aprovecha adecuadamente.

El antibiograma por difusión en placas de Petri realmente constituye una de las pruebas bacteriológicas de importancia para poder instaurar una terapéutica anti-infecciosa, más o menos racional en corto plazo. Se trata de un procedimiento de orientación y más que ninguna otra prueba de laboratorio requiere de una estrecha colaboración entre el médico y el bacteriólogo. La mayor responsabilidad cabe a este último que tiene en sus manos toda la tarea, desde la colección de la muestra hasta el informe final.

Las fallas imputables a los antibiogramas por difusión pueden resumirse en dos puntos: 1º) Sin sensibilidad con tratamiento efectivo y 2º) Con sensibilidad y tratamiento inefectivo. En los dos casos entran en juego una serie de factores propios al individuo, especialmente inmunológicos que no entraremos a analizar, así como

T A B L A N° 3

ESTAFILOCOCO

556 Pruebas Antibióticas Conjuntas

Resultado	Nº	%	Total
Sensibilidad Conjunta	497	89.3	500
Resistencia Conjunta	3	0.5	(89.9%)
Sensibilidad - Tubo			
Resistencia - Disco	49	8.8	56
Sensibilidad - Disco			
Resistencia - Tubo	7	1.2	(10.08%)

errores técnicos que sí revisaremos brevemente. En el segundo caso especialmente, aparte de las fallas en los mecanismos inmunitarios naturales y adquiridos, existen razones patológicas por las cuales un agente anti-infeccioso no llega convenientemente al foco enfermo, como puede ocurrir en las meningitis, abscesos con gruesas cápsulas piógenas, lesiones con secuestros, tejidos muertos o mal irrigados, etc. En las infecciones por las vías urinarias frecuentemente son malformaciones anatómicas o congénitas, calculosis, sondajes a repetición o a permanencia, los que conducen a variación de los agentes causales y por lo tanto a fracaso terapéutico, a pesar de ser los gérmenes sensibles. Consideramos que en muchas oportunidades es el desconocimiento por parte del médico de la farmacodinamia de los quimio-antibióticos y especialmente de su "espectro antibacteriano" (uso de Nitrofurantoína con fines de tratamiento sistémico cuando en realidad la indicación es la infección urinaria, por ejemplo).

En la Unidad de Patología Infecciosa por esta razón se hacen antibiogramas selectivos, de acuerdo al espectro bacteriano y a la procedencia del germen; así disponemos de "series" de antibióticos que se emplearán de acuerdo a la bacteria aislada. Por ejemplo: ante una cepa de *E. coli*, aislada de las vías urinarias, no debe averiguarse la susceptibilidad frente a la Meticilina, Oxacilina, Furazolidina ni Provamicina, para enumerar sólo cuatro sustancias, ya que las dos penicilinas sintéticas son efectivas sólo contra Estafilo-

#### T A B L A N° 4

#### P R O T E U S

#### 699 Pruebas Antibióticas Conjuntas

Resultado	N°	%	Total
Sensibilidad			
Conjunta	350	50.0	423
Resistencia			
Conjunta	73	10.4	(60.5%)
Sensibilidad - Tubo			
Resistencia - Disco	230	32.9	276
Sensibilidad - Disco			
Resistencia - Tubo	46	6.5	(39.4%)



cocos productores de Penicilinas, la Furazolidina es tópica o de acción por vía intestinal y la Provamicina no abarca en su espectro a esta bacteria. Procedimientos como el enunciado carecen de fundamento científico y muchas veces no hacen otra cosa que confundir al médico.

Los errores técnicos, que juegan un papel importantísimo en la práctica del antibiograma, deben ser conocidos y evitados al máximo como única manera de evitar reportes equivocados. Al respecto se deben tener en cuenta los materiales infecciosos inadecuados (recolección defectuosa, especímenes contaminados y sucios, materiales viejos), uso de material del laboratorio sucio, medios de cultivo impropios y de mala calidad, inadecuado secado de las cajas, gelosas blandas que forman mucha agua de condensación que lava y arrastra las substancias en juego, discos de papel con concentraciones erradas, discos pasados de tiempo, lecturas tardías que permiten, generalmente luego de 24 horas de incubación, la invasión de la zona de inhibición (difusión de la droga en el medio que reduce la concentración por debajo del nivel crítico de inhibición), cultivo con antibiograma "global" y no "selectivo" que da resultados erróneos en materiales polimicrobianos, bien porque una de las especies desarrolle en forma desequilibrada, bien porque se halle presente un contaminante de desarrollo rápido que predominará, siendo el antibiograma para un saprófito contaminante y no para el patógeno causal.

La lectura en milímetros de la zona de inhibición también puede permitir interpretaciones equivocadas. No siempre la amplitud de esta zona es índice de la actividad biológica del agente ya que numerosos factores entran en juego siendo capaces de modificarla. (4-5-10-11-12). Merecen destacarse la actividad bacteriana, su susceptibilidad y rata de crecimiento, el medio empleado, la concentración, estabilidad y grado de aleación de la substancia con la gelosa y finalmente la difusibilidad (dependiente de la solubilidad y del tamaño molecular). Ciertas drogas como la Polimixina y Colimicina producen pequeñas zonas de inhibición debido a que su rata de difusión es muy pequeña. Un área de 10 mm. es satisfactoria para ellas pero para la Penicilina se requiere una zona de 30 mm., para afirmar una buena sensibilidad.

La influencia del medio no es igual para todos los casos (2-7-12-15) y parece depender en parte del antibiótico utilizado. Trainer, T. (12), encontró que el porcentaje de cepas, de Proteus, sensibles a Cloranfenicol y Kanamicina, era el mismo en todos los medios



cocos productores de Penicilinas, la Furazolidina es tópica o de acción por vía intestinal y la Provamicina no abarca en su espectro a esta bacteria. Procedimientos como el enunciado carecen de fundamento científico y muchas veces no hacen otra cosa que confundir al médico.

Los errores técnicos, que juegan un papel importantísimo en la práctica del antibiograma, deben ser conocidos y evitados al máximo como única manera de evitar reportes equivocados. Al respecto se deben tener en cuenta los materiales infecciosos inadecuados (recolección defectuosa, especímenes contaminados y sucios, materiales viejos), uso de material del laboratorio sucio, medios de cultivo impropios y de mala calidad, inadecuado secado de las cajas, gelosas blandas que forman mucha agua de condensación que lava y arrastra las sustancias en juego, discos de papel con concentraciones erradas, discos pasados de tiempo, lecturas tardías que permiten, generalmente luego de 24 horas de incubación, la invasión de la zona de inhibición (difusión de la droga en el medio que reduce la concentración por debajo del nivel crítico de inhibición), cultivo con antibiograma "global" y no "selectivo" que da resultados erróneos en materiales polimicrobianos, bien porque una de las especies desarrolle en forma desequilibrada, bien porque se halle presente un contaminante de desarrollo rápido que predominará, siendo el antibiograma para un saprófito contaminante y no para el patógeno causal.

La lectura en milímetros de la zona de inhibición también puede permitir interpretaciones equivocadas. No siempre la amplitud de esta zona es índice de la actividad biológica del agente ya que numerosos factores entran en juego siendo capaces de modificarla. (4-5-10-11-12). Merecen destacarse la actividad bacteriana, su susceptibilidad y rata de crecimiento, el medio empleado, la concentración, estabilidad y grado de aleación de la sustancia con la gelosa y finalmente la difusibilidad (dependiente de la solubilidad y del tamaño molecular). Ciertas drogas como la Polimixina y Colimicina producen pequeñas zonas de inhibición debido a que su rata de difusión es muy pequeña. Un área de 10 mm. es satisfactoria para ellas pero para la Penicilina se requiere una zona de 30 mm., para afirmar una buena sensibilidad.

La influencia del medio no es igual para todos los casos (2-7-12-15) y parece depender en parte del antibiótico utilizado. Trainer, T. (12), encontró que el porcentaje de cepas, de *Proteus*, sensibles a Cloranfenicol y Kanamicina, era el mismo en todos los medios



usados, mientras que variaba cuando se usaba Dihidroestreptomicina, Tetraciclina, Neomicina y Polimixina B. Con el grupo de Pseudomonas observó un fenómeno similar. Este aspecto es de suma importancia y explica en parte las discrepancias encontradas cuando se comparan los resultados de dos laboratorios (12). Anderson y Troyanosky (1), no creen que exista variación de este tipo cuando se utiliza medio de agar-sangre. Algo semejante es relatado cuando se realizan antibiogramas en tubo. Waisbren y col. (15), no encontraron diferencias significativas cuando utilizaron medio de Triptosa-fosfato, caldo dextrosado y caldo nutritivo, mientras que el Tripticosa-soya inhibió la acción de la Neomicina frente a cepas de E. coli y Estafilococo y disminuyó la actividad de la Aureomicina, Terramicina y Polimixina, frente al mismo germen.

### T A B L A N.º 5

#### PSEUDOMONAS AERUGINOSA

#### 164 Pruebas Antibióticas Conjuntas

Resultado	Nº	%	Total
Sensibilidad			
Conjunta	76	46.3	103
Resistencia			
Conjunta	27	16.3	(62.8%)
Sensibilidad - Tubo			
Resistencia - Disco	56	34.1	61
Sensibilidad - Disco			
Resistencia - Tubo	5	3.0	(37.2%)

Es bueno recordar que ciertos antibiogramas por difusión en agar están sujetos a interpretaciones especiales, como es el caso de la Ampicilina y la Feneticilina. Con la primera, la concentración de 2 mcg. debe ser usada en bacterias Gram negativas y Gram positivas, mientras que el disco de 10 mcg., sólo se usará frente a bacterias Gram negativas. Con la Feneticilina, en disco de 2 mcg., cualquier zona de inhibición para organismos distintos del Estafilococo es considerada sensible, mientras que frente a esta bacteria debe existir un diámetro de 18 o más mm. de inhibición. Teniendo en cuenta los factores anotados, en la Unidad se ha adoptado el

criterio de hablar de sensibilidad o resistencia sin medir las zonas inhibitorias.

La correlación de sensibilidad obtenida por los métodos del tubo y disco no es constante y depende de la naturaleza del medio empleado, del microorganismo así como del antibiótico (12). Las discrepancias por nosotros halladas, que llegaron al 28.2%, pueden deberse a uno o varios de los factores enunciados. Séneca, en su estudio encontró que de 234 patógenos sensibles por el método del disco, 117 eran sensibles en el tubo y 117 resistentes (50%). Considera que existe una buena correlación entre ambos métodos con drogas como la Tetraciclina, Cloranfenicol y Colimicina y con patógenos como el Estafilococo, Klebsiella Aerobacter y E. coli. Sensibilidad a la Kanamicina, Nitrofurantoína y Cloranfenicol son mejor detectadas por el método de disco. Considera en general que existe una mejor correlación para las bacterias Gram positivas que para las Gram negativas. Otros autores (3), también han encontrado excelente correlación entre los dos métodos cuando se trata de Estafilococo. Nuestra experiencia fue semejante ya que fue del 89.9% para esta bacteria, mientras que sólo llegó al 60-62% con gérmenes Gram negativos. Turck y Col. (13), realizaron un estudio comparativo semejante al nuestro con 486 cepas de organismos Gram negativos (E. coli, P. Aeruginosa, Proteus y Klebsiella Aerobacter), encontrando una buena correlación entre los dos métodos para estas bacterias exceptuando el Proteus.

## T A B L A N° 6

### E. C O L I

#### 82 Pruebas Antibióticas Conjuntas

Resultado	Nº	%	Total
Sensibilidad Conjunta	40	48.7	51
Resistencia Conjunta	11	13.4	(61.1%)
Sensibilidad - Tubo	27	32.9	31
Resistencia - Disco	4	4.8	(37.8%)



A pesar de todos los detalles técnicos implicados en la realización adecuada de un antibiograma por difusión en agar, sigue siendo la prueba electiva para conocer la sensibilidad bacteriana. Un tiempo de 5-10 minutos para realizarlo, los elementos de laboratorio simples y de bajo precio, su ejecución por personal sin entrenamiento especial y la rapidez para su lectura, son factores que lo imponen como estudio cualitativo en los laboratorios de rutina. La realización de un antibiograma por el método de las diluciones para una bacteria, frente a 10 sustancias antibióticas y con series de 10 tubos, requiere de varias gradillas, 10 pipetas graduadas, medio líquido con pH ajustado, varias docenas de tubos, espacio amplio para incubación y personal calificado para realizarlo. El tiempo requerido en la preparación de medios, envasado, lavado de material, esterilización, preparación de soluciones "Stock y Standard", diluciones y lectura, es de una hora diez minutos para cada cepa. Sin embargo, todas estas dificultades técnicas se ven compensadas por la utilidad que al médico proporciona su práctica, ya que le permite, luego de comparar las concentraciones inhibitorias mínimas (C. I. M.), con las hemáticas probables, decidir sobre el antibiótico a usar con mayores posibilidades de éxito. Escarza y col. (15), proponen una modificación que simplifica el método: utilizar dos tubos para cada antibiótico conteniendo una cantidad igual a la máxima concentración hemática que se obtiene con dosis terapéuticas en uno y la cantidad mínima igual a la que se logra ob-

## T A B L A N° 7

### ESPECIES VARIAS

#### 52 Pruebas Antibióticas Conjuntas

Resultado	N°	%	Total
Sensibilidad			
Conjunta	35	67.3	37
Resistencia			
Conjunta	2	3.8	(71.1%)
Sensibilidad - Tubo			
Resistencia - Disco	12	23.0	15
Sensibilidad - Disco			
Resistencia - Tubo	3	5.7	(28.8%)

tener en forma constante en la sangre a dosis terapéutica en el otro. El resultado será "indicado" si se inhibió el desarrollo bacteriano en ambos tubos "probablemente indicado" si existe inhibición en el tubo de máxima concentración y "no indicado" si hubo desarrollo bacteriano en ambos tubos.

### CONCLUSIONES:

Como ha podido verse, los dos procedimientos para determinar cualitativa y cuantitativamente la sensibilidad quimio-antibiótica de un microorganismo, varían enormemente en complejidad y costo. De manera que aquel que puede ser ideal en una circunstancia determinada es inaplicable en otras. Como se dijo anteriormente, el mejor criterio es no adoptar normas rígidas. Así no es aconsejable el método de las diluciones para los laboratorios pequeños donde el trabajo de bacteriología es más accidental que habitual. Para ellos quedan reservados los métodos de difusión en agar, mucho más económicos y rápidos, que dan un razonable grado de seguridad. Para los grandes centros, en donde no interese conocer la C. I. M., sino simplemente conocer de la posible utilidad de un antibiótico en un tratamiento, es aconsejable el método de difusión mediante discos o el de diluciones empleando sólo dos concentraciones. Cuando se trate de encuestas de sensibilidad a los quimio-antibióticos, realizadas en laboratorios diferentes, o de programas de investigación, es imperativo utilizar métodos exactamente comparables lo cual se logra mediante diluciones en medio sólido o líquido.

Una posición intermedia puede adaptarse seleccionando mediante discos las drogas efectivas y mediante diluciones seriadas, o simplemente utilizando dos concentraciones, la electiva de acuerdo a la enfermedad. Es obvio que la selección del método estará condicionada al personal técnico y material de laboratorio disponibles, así como al objetivo que se persigue.

### R E S U M E N:

Un total de 200 cepas, en su mayoría gérmenes Gram negativos, fueron sometidas al estudio de sensibilidad antibiótica comparada por los métodos de la dilución en tubo y la difusión en agar, (método del disco). El grupo estudiado estuvo constituido por 72 cepas de Estafilococo Patógeno, 84 de Proteus, 21 de Pseudomonas aeru-



ginosa, 12 de *Escherichia Coli* y 11 de Patógenos Gram negativos diversos.

Los antibióticos utilizados así como la concentración de los mismos en los discos fueron: Colimicina (1 mg.), Metaciclina (30 mcg.), Tetraciclina (30 mcg.), Gentamicina (10 mcg.), Kanamicina (30 mcg.), Cloranfenicol (30 mcg.), Oleandomicina (15 mcg.), Oxite-traciclina (30 mcg.), Nitrofurantoína sódica (100 mcg.) y Novobiocina (30 mcg.).

En total el número de pruebas antibióticas conjuntas practicadas a las cepas mencionadas, ascendió a 1.533. En general, la correlación de las dos pruebas bien sea de sensibilidad o resistencia ascendió al 71.7%; el 28.2% restante correspondió a desacuerdo entre las dos pruebas, correspondiendo el 24% a pruebas que dieron sensibilidad a la dilución en el tubo y resistencia al disco, siendo sólo de 4.1% la situación inversa.

En tratándose de *Estafilococo*, la correlación es más alta que cuando se trata de *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* y *Coli*. El grupo constituido por estos tres últimos tipos de bacterias proporciona una correlación del 60 al 63%.

La experiencia realizada es demostrativa de la utilidad de practicar antibiogramas por el método de difusión en agar, de fácil ejecución y mínimo costo si se compara con la práctica del antibiograma por el método de las diluciones.

## S Y N O P S I S

Two hundreds strains, the majority of them Gram negatives, were submitted to a comparative antibiotic sensibility study by the methods of tube dilution and agar diffusion (disk method). The group studies was constituted by 72 strains of *Staphylococcus*, 84 of *Proteus*, 21 of *Pseudomonas aeruginosa*, 12 of *Escherichia Coli* and 11 of diverse Gram negative pathogens.

The antibiotics used as well as the concentration of the same in the disks were. Coly-Mycin (1 mg.); Methacyline (30 mcg.); Tetracycline (30 mcg.); Gentamycine (20 mcg.); Kanamycin (30 mcg.); Chloranphenicol (30 mcg.); Oleandomycin (15 mcg.); Oxytetracycline (30 mcg.); Nitrofurantoin (100 mcg.) and Novobiocin (30 mcg.)

The total number of antibiograms made was 1.553. In general, the correlation of the two tests showing sensibility or resistance, amounted to 71.7%. The remaning 28.2% corresponded to a disagreement, between the two tests of wich 24% gave a sensibility to tube



dilution and resistance to the disk; 4.1% corresponded to the inverse situation.

Referring to *Staphylococcus*, the correlation was higher than with *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* and *Coli*. The group constituted by these three latter strains grants a correlation of 60 to 63%.

This experience demonstrates the usefulness of the antibiograms done by the method of agar diffusion which are of easy execution and minimum cost, as compared with the antibiograms done by the method of dilution.

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

- 1 Anderson, T. G. and Troyanosky, A.: "Antibiotic susceptibility testing by the disk method". New York Antibiotica, Inc., 587, 1960.
- 2 Andrieu, G., Monnier, J. and Bourse, R.: "La sensibilité du Bacille piocyanique aux agents anti-bactériens à utilisation clinique". Ann. Inst. Pasteur. 92: 176, 1957
- 3 Bauer, A. W., Perry, D. M., Kirby, W. M. M.: "Single-disc antibiotic sensitivity testing of staphylococci". Arch. Inter. Med., 104: 208, 1959.
- 4 Bauer, A. W. Roberts, E. and Kirby, W. M. M.: "Single-disc versus multiple disc and plate dilution techniques for antibiotics sensitivity testing". Antibiotica, Inc., New York, 574, 1960.
- 5 Carrasquilla, Z. H.: "El antibiograma. Su valor y sus indicaciones". Antioquia Med., 11 (5): 312, Medellín, junio, 1961.
- 6 Escarzaga, T. E., Rodríguez, Q. B. P., Ortiz, J. y Crevenna, P.: "Los antibiogramas". Med. Rev. Mex., XLV (955): 16. Enero 10, 1965.
- 7 Neter, E., Murdock, M. R. and Kunz, E. U.: "The influence of the composition of culture media on growth inhibition of various micro-organisms by antibiotic discs". Antib. and hemist., 2: 35, 1952.
- 8 Ortiz, J. T., Pacheco, T. Q. F. B. M. y Escarzaga, T. M.: "Antibiograma del *Estafilococo* patógeno en el Hospital general de la ciudad de México. 1963". Rev. Med. del Hosp. Gen. XXVIII. (1): 61, Enero, 1965.
- 9 "Selección de preparados antimicrobianos cuando los microorganismos infectantes no han sido identificados". The Medical Letter, 8 (15): 21, July 29 1966.
- 10 Séneca, H. and Peer, P.: "Susceptibility of Pathogens to drugs as determined by tube dilution versus disc method". J. of the Am. Ger. Soc., XI (10): 968, Oct. 1963.
- 11 "Testing of sensitivity to antibiotics". The Lancet, 7386 (1): 641, Saturday, March 20, 1965.
- 12 Trainer, T. D.: "The effect of medium on the results of testing sensitivity to antibiotic". The Am. J. of Clin. Path., 41 (1): 101, Jan., 1964.
- 13 Turck, M., Lindemeyer, R. I. and Petersdorf, G.: "Comparison of single disc and tube dilution techniques in determining antibiotic sensitivities of Gram negative pathogens". Am. of Int. Med., 58 (1): 56, Jan., 1963.
- 14 Vincent, J. G. and Vincent, H. W.: "Filter paper disc modification of the Oxford cup Penicillin determination". Proc. of the Soc. of Exp. Biol. and Med. LV, 162, 1944.
- 15 Waisbren, B. A., Carr. C. and Dunette, J.: "The dilution method of determined bacterial sensitivity to antibiotics". Am. J. Clin. Path. 21: 884, 1951.



## DIETA EN INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

DR. ALVARO TORO M.	(1)
DR. EDGAR SANCLEMENTE P.	(2)
DR. OSCAR LEMA T.	(3)
DR. HERNAN VELEZ A.	(4)

### INTRODUCCION

El tratamiento de la insuficiencia renal crónica con base en diferentes tipos de dieta ha sido utilizado frecuentemente (1-2-3).

En los últimos años, y especialmente en la literatura europea se recomienda una dieta con ocho (8) aminoácidos esenciales como fuente única de nitrógeno que obliga al organismo a utilizar el nitrógeno de la úrea circulante para la síntesis de los aminoácidos no esenciales, necesarios para la formación de proteínas. Esta dieta ideada por Giovanetti (4) en Italia, se dice que mejora los síntomas, especialmente los gastrointestinales y que logra caídas de nitrógeno uréico sanguíneo en los pacientes.

Con el fin de evaluar la utilidad de diferentes tipos de dieta se efectuó este trabajo utilizando en el mismo paciente cuatro di-

- (1) Profesor Agregado.
- (2) Profesor Auxiliar.
- (3) Profesor Auxiliar.
- (4) Profesor Agregado, Jefe de la Sección de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

ferentes tipos de dieta: la dieta de Giovanetti que es a base de huevos y leche y posee los ocho aminoácidos esenciales en cantidades y proporciones de acuerdo con las recomendaciones diarias; una dieta totalmente desprovista de proteínas, que se sabe, es capaz de bajar el nitrógeno uréico-sanguíneo aun cuando a nadie escapa, es una dieta imposible de seguir por largos períodos y no fisiológica; un tercer tipo de dieta con 0.5 gms. de proteína por kilo de peso con un 60% de origen animal que no es leche ni huevos y que ha sido la dieta tradicionalmente ofrecida para esta entidad (1) y por último a esta dieta anterior se le adicionó lisina que se sabe, aumenta la sobrevivencia de ratas en isquemia unilateral renal (5-6).

## MATERIAL Y METODOS

El estudio se efectuó en 8 pacientes en insuficiencia renal crónica de diferente etiología, hospitalizados en la Sala Metabólica de la Sección de Nutrición del Departamento de Medicina Interna. Tres pacientes eran hombres y 5 mujeres, de los cuales 3 murieron en el curso del estudio. En el cuadro N<sup>o</sup> 1 se puede ver el sexo, diagnóstico y evolución de la enfermedad.

Fueron criterios de selección para la admisión al estudio el que los pacientes presentaran una retención de más de 25 mgs.% de nitrógeno uréico sanguíneo, creatinina sanguínea por encima de 2 mgs.% y una historia clínica compatible con insuficiencia renal crónica. Los pacientes fueron hospitalizados durante los 26 días que duró el estudio en la Sala Metabólica y se les efectuaron los siguientes exámenes de laboratorio: diariamente nitrógeno uréico sanguíneo (7), creatinina sanguínea (8), depuración de creatinina (9), endógena y proteinuria (10). Hemoglobina, hematocrito, sodio, potasio y reserva alcalina cada tercer día.

Luego de ser admitidos se siguió la siguiente pauta en relación con las dietas: durante la primera semana recibían una dieta que contenía 35 calorías por kilogramo de peso completamente derivada de proteínas. Una segunda semana en la cual la ingesta proteica era de 0.5 gms. por kilo de peso con un 60% de proteínas de origen animal a base de carne pero sin leche ni huevos e isocalórica con la anterior.

Durante la tercera y la cuarta semana se les dio la dieta de Giovanetti que posee 17 gms. de proteínas por día, siendo ellas el 100% de origen animal y que tiene la siguiente composición en aminoácidos:



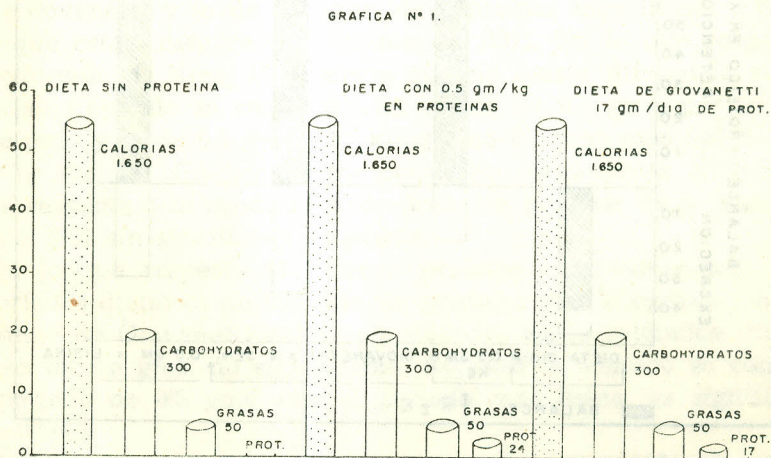
Triptofano	.272	Gms.
Treonina	.808	"
Isoleusina	1.062	"
Leusina	1.537	"
Lisina	1.258	"
Metionina	.452	"
Valina	1.214	"
Fenil-alanina	.908	"

Cuando se observa la composición de la dieta de Giovanetti y se compara con las recomendaciones de la FAO (11) para aminoácidos, se nota que esta dieta Giovanetti es pobre en metionina y por ello se suplementa con 0.500 gms. de metionina repartidos durante las comidas.

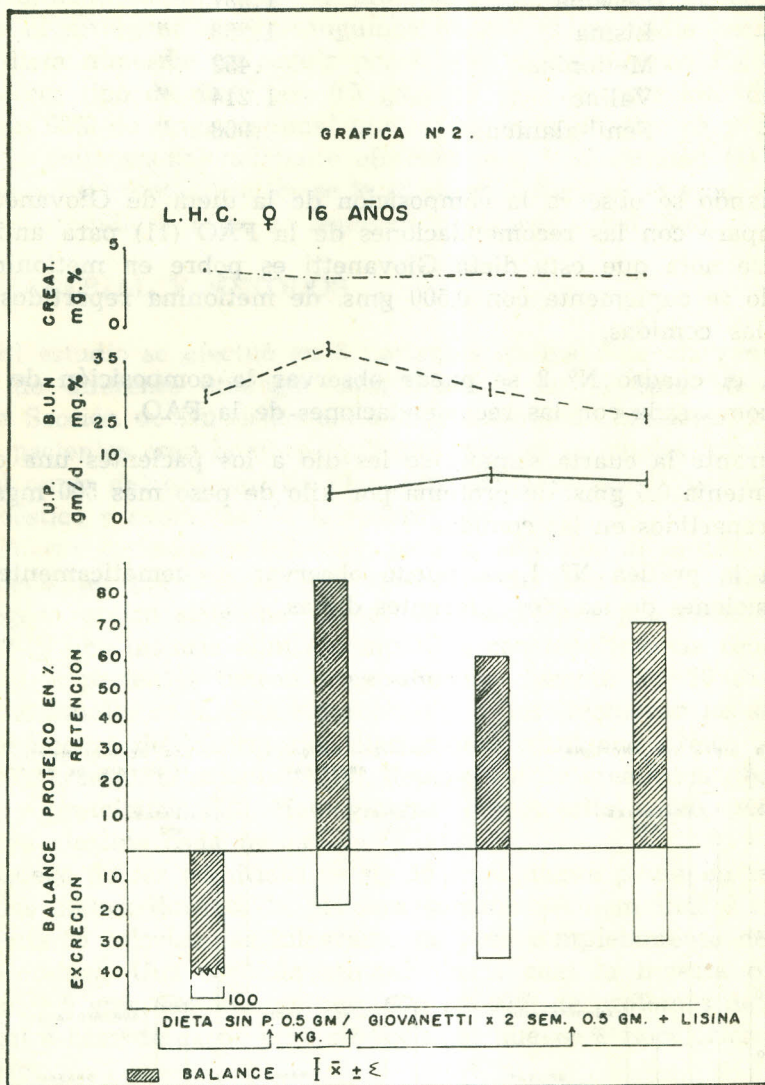
En el cuadro N° 2 se puede observar la composición de esta dieta comparada con las recomendaciones de la FAO.

Durante la cuarta semana se les dio a los pacientes una dieta que contenía 0.5 gms. de proteína por kilo de peso más 500 mgs. de lisina repartidos en las comidas.

En la gráfica N° 1, se puede observar esquemáticamente las composiciones de las tres diferentes dietas.



Gráfica N° 1 - Composición de las dietas utilizadas en el estudio. Representación esquemática.



Gráfica N° 2 - Modificaciones bioquímicas y de balance protéico en un paciente sometido a 4 diferentes tipos de dieta.



Para hacer el balance protéico se utilizó el método descrito por Salter (12), el cual es solo una aproximación del verdadero balance, ya que se basa en el hecho de que el 84% del nitrógeno eliminado en condiciones normales es en forma de úrea urinaria y que el nitrógeno fecal, el amonio y la creatinina de la orina son muy constantes en diferentes situaciones patológicas.

## R E S U L T A D O S :

En las gráficas Nros. 2, 3 y 4 se presentan los resultados de tres pacientes representativos del estudio y en la gráfica N° 5 se observa un resumen de cuatro pacientes estudiados.

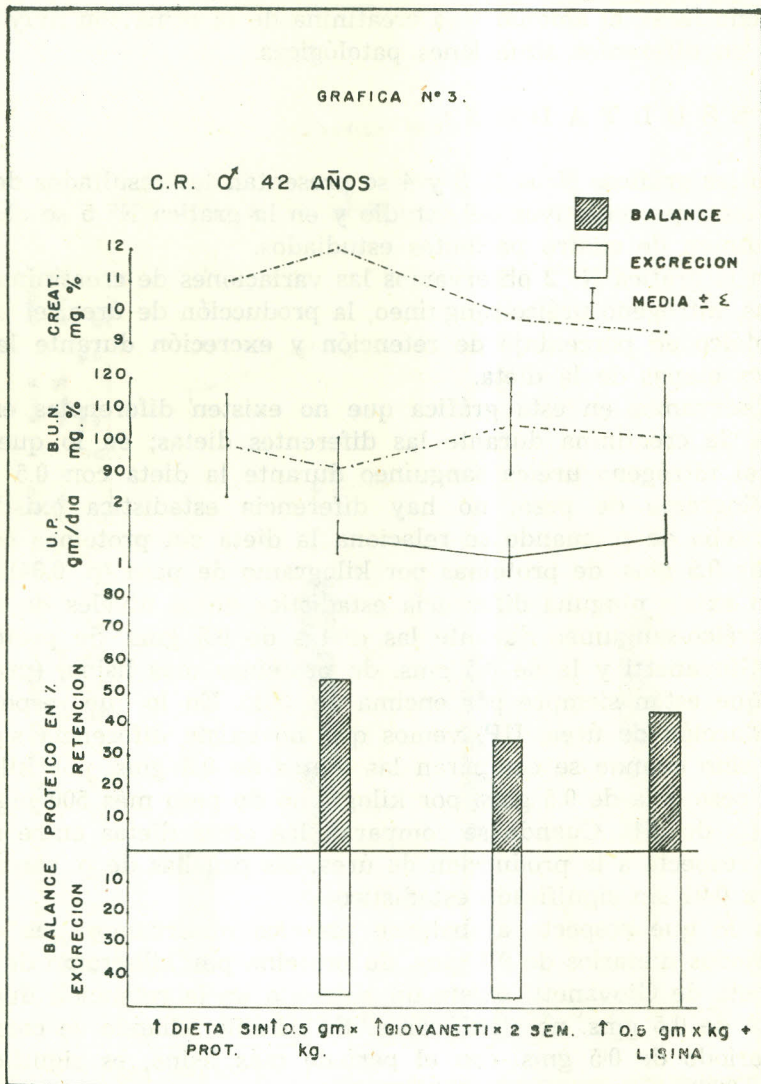
En la gráfica N° 2 observamos las variaciones de creatinina sanguíneas, nitrógeno uréico-sanguíneo, la producción de úrea, el balance protéico en porcentaje de retención y excreción durante las diferentes etapas de la dieta.

Observamos en esta gráfica que no existen diferencias en los niveles de creatinina durante las diferentes dietas; en lo que respecta al nitrógeno uréico sanguíneo durante la dieta con 0.5 gms. por kilogramo de peso; no hay diferencia estadística existiendo una prueba de p. cuando se relaciona la dieta sin proteínas con la dieta de 0.5 gms. de proteínas por kilogramo de peso (p. 0.84).

No existe ninguna diferencia estadística entre niveles de nitrógeno uréico-sanguíneo durante las dietas de 0.5 gms. de proteínas, la de Giovanetti y la de 0.5 gms. de proteínas más lisina, (pruebas de p. que están siempre por encima de .001). En lo que respecta a la producción de úrea, UP, vemos que no existe diferencia significativa sino cuando se comparan las dietas de 0.5 gms. por kilogramo de peso y la de 0.5 gms. por kilogramo de peso más 500 mgs. de lisina (p. de .84). Cuando se comparan las otras dietas entre sí en lo que respecta a la producción de úrea, las pruebas de p. son superiores a 0.01 sin significado estadístico.

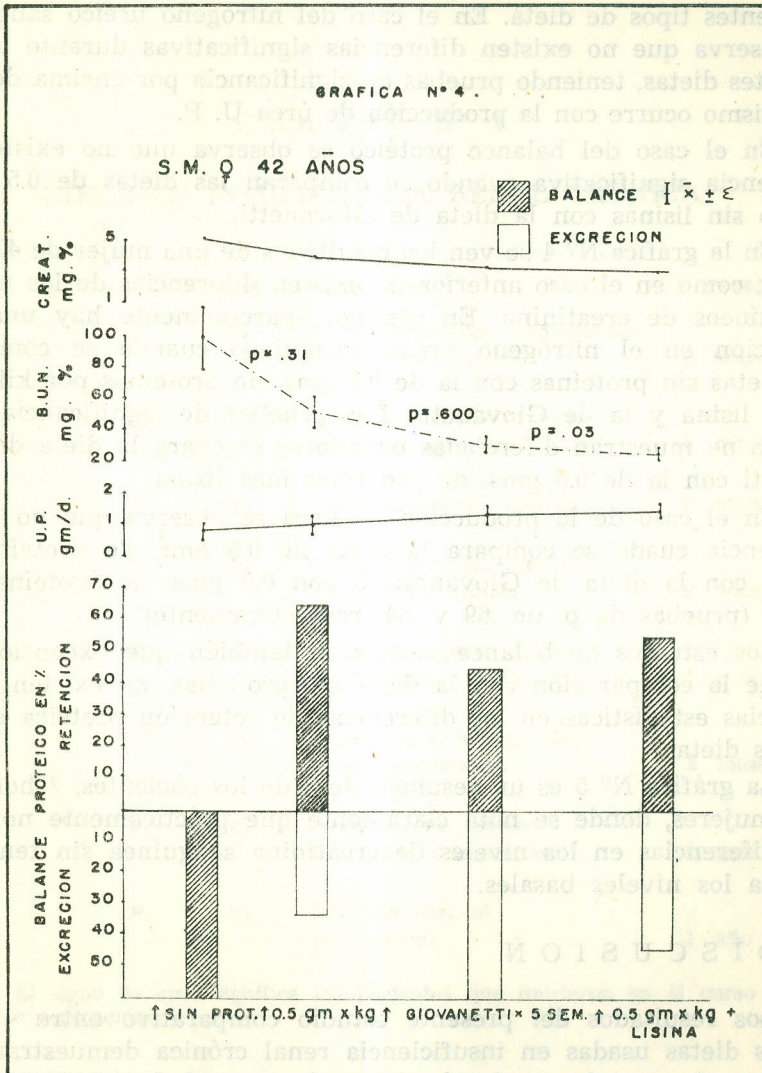
En lo que respecta al balance protéico observamos que entre los períodos dietarios de 0.5 gms. de proteína por kilogramo de peso y la dieta de Giovanetti existe un aumento en la retención durante la dieta de 0.5 gms. no significativo. En cambio, cuando se compara este período de 0.5 gms. con el período más lisina, es significativo ( $P = 0.006$ ).

En la gráfica N° 3 observamos un cuadro semejante al anterior en otro de los pacientes, C. R., hombre de 42 años. Los niveles de creatinemia no tienen variaciones, excepto un ligero aumento du-



Gráfica N° 3 - Modificaciones bioquímicas y de balance protéico en un paciente sometido a 4 diferentes tipos de dieta.





Gráfica N° 4 - Modificaciones bioquímicas y de balance protéico en un paciente sometido a 4 diferentes tipos de dieta.

rante la dieta con 0.5 gms. de proteína por kilogramo de peso no estadísticamente significativa ( $p = 0.27$ ), cuando se compara esta etapa con la dieta sin proteínas. La diferencia en la creatinemia es significativa cuando se compara el período sin proteínas con los otros diferentes tipos de dieta. En el caso del nitrógeno uréico sanguíneo se observa que no existen diferencias significativas durante las diferentes dietas, teniendo pruebas de significancia por encima de .001. Lo mismo ocurre con la producción de úrea U. P.

En el caso del balance protéico se observa que no existe una diferencia significativa cuando se comparan las dietas de 0.5 gms. con o sin lisinas con la dieta de Giovanetti.

En la gráfica N° 4 se ven los resultados de una mujer de 42 años S. M.; como en el caso anterior no existen diferencias de los niveles sanguíneos de creatinina. En cambio, aparentemente hay una disminución en el nitrógeno uréico sanguíneo cuando se comparan las dietas sin proteínas con la de 0.5 gms. de proteínas por kilo con o sin lisina y la de Giovanetti. Las pruebas de significancia estadística no muestran diferencias cuando se compara la dieta de Giovanetti con la de 0.5 gms. de proteínas más lisina.

En el caso de la producción de úrea se observa que no existe diferencia cuando se compara la dieta de 0.5 gms. de proteína sin lisina con la dieta de Giovanetti o con 0.5 gms. de proteína más lisina (pruebas de  $p$ . de .69 y .54, respectivamente).

Los estudios de balance mostraron también que excepción hecha de la comparación con la dieta sin proteínas, no existen significancias estadísticas en las diferencias de retención protéica en las demás dietas.

La gráfica N° 5 es un resumen de 4 de los pacientes, 2 hombres y 2 mujeres, donde se nota claramente que prácticamente no existen diferencias en los niveles de creatinina sanguínea sin tener en cuenta los niveles basales.

## D I S C U S I O N

Los resultados del presente estudio comparativo entre 4 diferentes dietas usadas en insuficiencia renal crónica demuestran que la dieta sin proteínas, además de producir un balance nitrogenado negativo, no mejora los niveles de nitrógeno uréico, ni reduce significativamente la producción total de úrea y por lo tanto esta dieta es impracticable y no ofrece ningún beneficio.



**CUADRO Nº 1**  
**DIETA EN INSUFICIENCIA RENAL CRONICA**

Nombre	Sexo	Edad	Diagnóstico	Evolución
C. R.	M.	50	Glomerulonefritis membranosa Pielonefritis crónica	5 años
V. J. R.	M.	30	Glomerulonefritis crónica Síndrome nefrótico	6 meses (+)
J. D. S.	M.	23	Glomerulonefritis crónica	8 años
C. B.	F.	36	Glomerulonefritis crónica Pielonefritis crónica	9 años
O. D.	F.	18	Glomerulonefritis crónica Pielonefritis crónica	1 mes (+)
L. H. C.	F.	16	Hipertensión arterial de causa desconocida	8 meses
S. M.	F.	45	Síndrome de Leriche. Nefrectomía izquierda	1 mes (+)
Z. V.	F.	23	Necrosis cortical post-partum	1 año

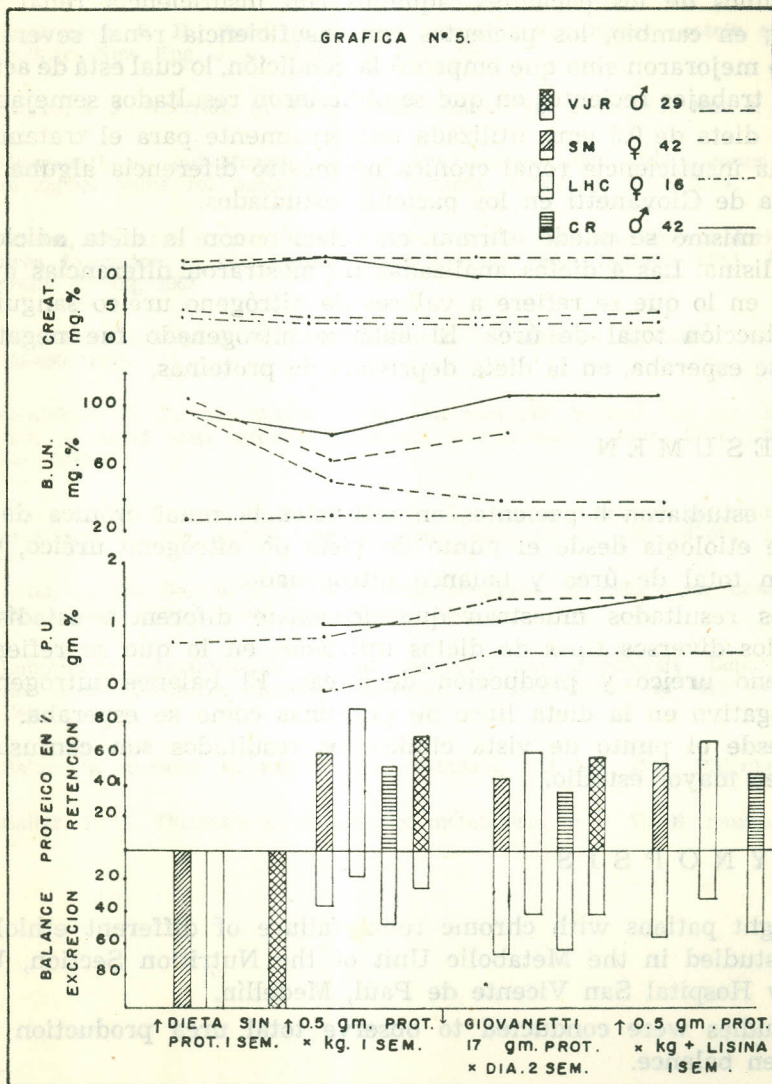
NOTA: El signo de cruz significa los pacientes que murieron en el curso de la investigación.

CUADRO N° 2

COMPOSICION EN AMINOACIDOS - DIETA DE GIOVANETTI

		Tripto- fano	Treo- nina. gms.	Isoleu- cina	Leucina	Lisina	Metio- nina	Cistina	Fenil anal.	Valina
Leche	200 cc.	0.098	0.322	0.446	0.688	0.544	0.170	0.062	0.340	0.480
Huevo	1 un. 50 g.	0.105	0.318	0.425	0.563	0.410	0.200	0.149	0.369	0.475
Arroz crudo	30 g.	0.025	0.089	0.107	0.196	0.090	0.051	0.031	0.115	0.159
Papa	80 g.	0.017	0.063	0.070	0.080	0.086	0.020	0.015	0.070	0.086
Papaya	100 g.	0.012	—	—	—	0.038	0.002	—	—	—
Mandarina	100 g.	0.005	—	—	—	0.028	0.004	—	—	—
Jugo naranja	200 g.	0.006	—	—	—	0.042	0.004	—	—	—
Tomate	50 g.	0.002	0.016	0.014	0.020	0.020	0.004	—	0.014	0.014
Recomendaciones:		0.272	0.808	1.062	1.547	1.258	0.457	0.257	0.908	1.214
TOTAL:		.200	.400	.675	.800	.600	.950	—	.950	.600





Gráfica N° 5 - Resumen de los hallazgos bioquímicos en 4 de los pacientes estudiados.

La dieta de Giovanetti en las condiciones usadas no ofrece ninguna ventaja desde el punto de vista de disminución de nitrógeno uréico o producción total de úrea. La sintomatología clínica mejoró en algunos de los pacientes, aquellos con insuficiencia renal moderada; en cambio, los pacientes con insuficiencia renal severa no sólo no mejoraron sino que empeoró la condición, lo cual está de acuerdo con trabajos recientes en que se obtuvieron resultados semejantes.

La dieta de 0.5 gms. utilizada universalmente para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica no mostró diferencia alguna con la dieta de Giovanetti en los paciente estudiados.

Lo mismo se puede afirmar en relación con la dieta adicionada de lisina. Las 4 dietas analizadas no mostraron diferencias apreciables en lo que se refiere a valores de nitrógeno uréico sanguíneo y producción total de úrea. El balance nitrogenado fue negativo, como se esperaba, en la dieta deprivada de proteínas.

## R E S U M E N

Se estudiaron 8 pacientes en insuficiencia renal crónica de diferente etiología desde el punto de vista de nitrógeno uréico, producción total de úrea y balance nitrogenado.

Los resultados muestran que no existe diferencia estadística entre los diversos tipos de dietas utilizadas en lo que se refiere a nitrógeno uréico y producción de úreas. El balance nitrogenado fue negativo en la dieta libre de proteínas como se esperaba.

Desde el punto de vista clínico los resultados son confusos y merecen mayor estudio.

## S Y N O P S I S

Eight patients with chronic renal failure of different etiology were studied in the Metabolic Unit of the Nutrition Section, University Hospital San Vicente de Paúl, Medellín.

Studies were conducted to observe total urea production and nitrogen balance.

The results showed that there is not statistical difference in the urea production when three different types of diets are used.

The results are confused when they are analyzed from the point of view of clinical findings.



## REFERENCIAS :

- 1 Schreiner, G. E., and Maher, J. F.: Uremia biochemistry, pathogenesis and treatment. p. 390, Springfield III. 1961. Charles C. Thomas.
- 2 McCracken, B. H., Pearl, M. A., and Carvajal, E.: Dietary protein and renal failure. *New Eng. Jour. Med.* 272: 1050, 1965.
- 3 Merrill, A. J.: Nutrition in chronic renal failure. *Am. Jour. Clin. Nut.* 4: 497, 1956.
- 4 Giovanetti, S., and Maggiore, Q.: A low nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet* 1: 1000, 1964.
- 5 Wilson, L., and Kylstra, J. A.: Effect of L-lysine monohydrochloride upon urea formation in two patients with chronic renal failure. *Med. Jour. Australia*, 2: 232, 1963.
- 6 Sen, D. K.: Uremia and its treatment by arginase inhibitors. *Nature* 184: 459-460, 1959.
- 7 Gentzkow, C. J., and Masen, J. M.: An accurate method for the determination of blood urea nitrogen by direct nesslerization. *Jour. Biol. Chem.* 143: 531, 1942.
- 8 Bonsnes, R. W., and Taussky, H. H.: On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffe's reaction. *Jour. Biol. Chem.* 158: 581-591, 1945.
- 9 Brod, J., and Serota, J. H.: The renal clearance of endogenous creatinine in man. *Jour. Clin. Invest.* 27: 645-654, 1948.
- 10 Laboratory procedures in clinical chemistry and urinalysis. Department of the Army Technical Manual, Headquarters, Department of the Army. Jan. 1964.
- 11 Salter in diseases of metabolism. Saunders, 5th Ed. 1964, Philadelphia.
- 12 Salter, J. M.: Duncan's in diseases of metabolism, p. 9. W. B. Saunders, 1964.

## QUIMIOTERAPIA DEL CANCER +

DR. ALBERTO RESTREPO M. +

**Diagnóstico:** El diagnóstico histopatológico exacto es esencial antes de comenzar el tratamiento con cualquiera de los medicamentos disponibles contra el cáncer, Todos los tratamientos anticancerosos eficaces pueden ser intensamente perjudiciales y no debe recurrirse a ninguno de ellos a menos que el diagnóstico histopatológico haya sido claramente definido. Si el resultado de la biopsia es equívoco o no guarda relación con los hallazgos clínicos, este material debe reexaminarse o bien obtenerse nueva biopsia. Cuando sea posible, debe determinarse el tipo celular y la localización del cáncer. Las metástasis o las recaídas requieren el mismo diagnóstico crítico de la lesión primaria. Antes del tratamiento debe valorarse de una manera integral el estado clínico del paciente, examinar los sistemas orgánicos principales para determinar si se hallan afectados por el cáncer u otras afecciones. En este sentido, la toxicidad de las drogas anticancerosas y de la radioterapia se incrementa notablemente si la función hepática renal o la médula ósea se hallan alteradas por tratamientos previos o por otras enfermedades.

**Terapia de elección en el Cáncer:** La cirugía y a radiación constituyen, todavía, los puntales del tratamiento del cáncer. Sin em-

+ Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

+ Revisión presentada a la Academia de Medicina de Medellín.



bargo, en los últimos años se han empleado, cada vez con más frecuencia, grupos de drogas que no solo producen un alivio transitorio de los síntomas sino que, en algunos casos, prolongan la vida y, rara vez, como en el coriocarcinoma de la mujer, curan la enfermedad. Es importante conocer la definición de curación en oncología la cual está representada por una supervivencia de 5 años después de hecho cualquier tratamiento. En el presente, por el hecho de que algunas neoplasias recaen después de 5 años parece que debe ser empleado el término de 10 años como indicativo de curación con cualquier terapia anticancerosa.

**Plan Terapéutico:** El enfoque terapéutico óptimo se determina no solo por la naturaleza y extensión de la enfermedad sino también por las facilidades terapéuticas con que se cuenta, la preparación y experiencia del médico tratante, y la cooperación del paciente y su familia en lo que respecta a la aceptación de la terapia recomendada. De ser posible debe trazarse un amplio programa que no se limite únicamente a la terapia inmediata sino que se anticipe a lo que pueda ocurrir en el futuro. El empleo de la cirugía, radiación o quimioterapia depende del tipo y localización del tumor. En general se prefiere la cirugía en la mayoría de los casos de cáncer; sin embargo, en ciertos pacientes la radioterapia es igualmente eficaz y puede constituir el tratamiento de elección. La radioterapia local se usa tanto para lograr una regresión de la enfermedad como para aliviar los síntomas del paciente. En el presente se puede obtener una curación del cáncer por medio de la cirugía y de la radioterapia en, aproximadamente, la tercera parte de los casos. Basados en el concepto de curación, de 5 años, se puede obtener curaciones en más del 50% de los casos de carcinoma de la mama, de la piel, y también, en carcinoma de cuello uterino. Curaciones en la magnitud del 25 al 50% se obtienen en el carcinoma del colon, carcinoma de la próstata, carcinoma del ovario, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de riñón y linfosarcoma. Curaciones en la proporción inferior al 25%, se pueden obtener en el carcinoma de estómago, en las leucemias crónicas, en el sarcoma de células reticulares, en el carcinoma de pulmón, en el carcinoma de páncreas y en la leucemia aguda en los niños. Los isótopos radioactivos son otro recurso terapéutico. Se emplean con éxito en la Policitemia Vera y en el cáncer del tiroides. También se inyectan o implantan sustancias radioactivas en zonas afectadas para proporcionar mejorías clínicas.

# T A B L A N° 1

## QUIMIOTERAPIA DEL CANCER

NEOPLASIA	DROGAS DE ESCOGENCIA		
	1°	2°	3°
<b>A: Prolongan la Vida</b>			
Cariocarcinoma-mujer	Metrotrexate	Actinomicina	Mercaptopurina
Linfoma de Burkitt	Ciclofosfamida	Metrotrexate	Vincristina
Carcinoma próstata	Estrógenos	Esteroides	
Leucemia aguda-Niños	Esteroides	Metrotrexate	Vincristina
		Mercaptopurina	Ciclofosfamida
Tumor de Wilms	Actinomicina	Ciclofosfamida	Vincristina
Leucemia Mieloide crón.	Myleran	Mercaptopurina	Colcemide
<b>B: Mejoran notablemente</b>			
Leucemia linfoide crón.	Clorambucil	Esteroides	
Policitemia Rubra Vera	Myleran	Clorambucil	Vercyte
Neuroblastoma	Ciclofosfamida	Vincristina	Actinomicina
Linfosarcoma	Mostazas y deriv.	Esteroides	Vincristina
Enfermedad Hodkin	Mostazas y deriv.	Vincristina	
Carcinoma de mama	Andrógenos	Fluorouracil	Esteroides
Carcinoma de ovario	Mostazas y deriv.	Fluorouracil	Esteroides
Tumor testicular	Clorambucil		
	Metrotrexate	Juntos	
	Actinomicina		
	Vincristina		
Mieloma Múltiple	Melfalan	Ciclofosfamida	Esteroides
<b>C: Mejoría menos frecuente</b>			
Carcinoma endometrial	Progesteroma		
Carcinoma Adrenal	P. P. DDD		
Carcinoma Intest. grueso	Fluorouracil		
Carcinoma gástrico	Fluorouracil		
Tumor tejido blando	Actinomicina	Metrotrexate	
Rabdomiosarcoma	Actinomicina D.	Mostaza y deriv.	
Carcinoma de Cab. y Cue.	Metrotrexate		
<b>D: Neoplasias que rara vez mejoran con Quimioterapia</b>			
Carcinoma de pulmón			
Carcinoma pancreático			
Carcinoma renal			
Carcinoma de vejiga			
Carcinoma de cuello uter.			
Melanoma			
Hepatoma			



**Drogas Anticancerosas:** Durante los últimos 20 años se han desarrollado numerosas drogas con propiedades anticancerosas que son definitiva o temporalmente eficaces en diversas formas de cáncer avanzado. Los agentes Alkylantes fueron los primeros en tener una reconocida aceptación como terapia anticancerosa. Estos productos se sabe que destruyen las uniones del ácido desoxi-ribonucleico. Los antimetabolitos interfieren la síntesis de los ácidos nucleicos y sus precursores. El enfoque endocrino como terapia del cáncer es útil particularmente en ciertos tipos de cáncer que surgen en los órganos sexuales secundarios, los cuales retienen sensibilidad hormonal en el sitio de origen. Algunas de estas drogas con su indicación aparecen en la tabla N° 1. En la tabla N° 2 está su presentación, nombre y forma de administrarse.

La pregunta crucial en el tratamiento del cáncer es: Qué es lo que se espera, en realidad, con la terapia existente? La respuesta es muy similar a la misma misión del médico, la cual se puede resumir así: en la menor proporción de los casos el cáncer puede ser curado, en buen número de ellos se pueden conseguir mejorías, prolongar la vida, disminuir sufrimiento, invalidez y tiempo de hospitalización y, siempre, se obtiene un consuelo con la administración de alguna terapia.

Hasta el presente únicamente existen dos tipos de neoplasia las cuales son susceptibles de curarse con quimioterapia. En cerca del 80% de los casos de coriocarcinoma de la mujer se puede obtener franca mejoría y en el 40% de los casos, con una terapia agresiva con Metrotrexate se puede conseguir la curación.

En el caso de linfoma de niños africanos, linfoma de Burkitt, la frecuencia de curaciones es muy alta aún con pequeñas dosis de cualquiera de las drogas enunciadas en la tabla N° 1 en la sección A. Se reconoce que la vida se prolonga cuando al paciente con carcinoma prostático se le administran estrogénos, aunque por otra parte se conoce que la orquidectomía con o sin terapia hormonal es más efectiva. Una variedad de drogas son temporalmente benéficas en niños con leucemia aguda. No obstante, si bien estas drogas, pueden dar una supervivencia promedio de 14 meses que comparada, con los tres meses que antes se daban como promedio de vida para estos pacientes, se puede concluir que realmente se obtiene un beneficio con las cuatro drogas comúnmente empleadas en forma discontinua, en forma alterna o en forma simultánea. Por otra parte, en el presente hay buena documentación de que la vida del paciente se prolonga cuando se administra la quimioterapia

T A B L A N° 2

UTILIZABLES EN QUIMIOTERAPIA DEL CANCER

A: Agentes Alkylantes	Nombre Comercial y Casa	Presentación	Dosis, vía, observaciones
Mostaza Nitrogenada	"Mustragen", "Nitromin", Mustron"	Amp. 10 mgs.	0.4 mgs. kg. peso por semana
Clorambucil	"Leukeran" Burrougs Wellcome	Comp. 2 mgs.	0.1 a 0.2 mgs. por kg. por 3 a 6 semana. Mantenimiento 2 mgs. por día.
Busulfan	"Myleran"	Comp. 2 mgs.	4 mgs. día hasta obtener mejoría clínica hematológica. Mantenimiento 2 mgs. día.
Ciclofosfamida	"Endozan", "Citoxan". Casta-Werke	Comp. 50 mgs. Comp. 10 mgs.	3.5 a 5 mgs. por kg. día Por 30 días sigue mantenimiento
Melfalan	"L. Sarcolisina", "Alkeran" (B. y W.)	Comp. 2 mgs.	6 mgs. día. Mantenimiento 2 mgs.
Tris-etilenimina Benzoquinoma	"Trenimon" (Bayer)	Amp. 2 mgs. Comp. 0.5 mgs.	0.2 mgs. cada 2 días Dosis total 3-5 mgs. Mantenimiento tab. 3 por semana.
Pipobroman	"Vercyte" (Abbott)	Tab. 10 mgs. y 25 gms.	
B: Antimetabolitos			
Ametopterín	"Metrotrexate" (Lederle)	Amp. 5 y 50 gms. Comp. 2.5 gms.	2.5 a 5 mgs. por día.
Factor Citovorum	"Leucovorin" (Lederle)	Amp. 3 mgs.	2 a 6 amp. por día. Antídoto Metrotrexate
6-Mercaptopurina	"PurinetoI" (B. y W.)	Tab. 50 mgs.	2.5 mgs kg. por día.
5-Fluoruracilo	5-Fu (Hoffman-La Roche)	Amp. 500 mgs.	15 mgs. por kg. por día por 7 días
C: Antibióticos			
Actinomicina D	"Maractinomicina" (Merk Sharp Dohne)	Amp. 0.5 mgs.	Amp. por día I V por 5 días
D: Varios			
Vincristina	"Oncovin" (Lilly)	Amp. 5 mgs.	0.1 mgs. por kg. por semana



apropiada en el tumor de Willis y en la leucemia mieloide crónica. En la sección B de la tabla N° 1, hay una lista de enfermedades que frecuentemente se mejoran con la administración de drogas, pero en las cuales no hay evidencia estadísticamente significativa que demuestre que se prolonga la vida. No obstante, a todos estos pacientes debe ofrecérseles un curso de administración de terapia. En la sección C de la tabla N° 1, hay una lista de neoplasias en las cuales la quimioterapia es efectiva en una proporción mínima de pacientes. Debe ser nuestra conducta seleccionar los pacientes los cuales deben recibir la terapia, analizando el caso individual y comparando los posibles beneficios en contra de la posible toxicidad alcanzada por la droga. Por ejemplo, sabemos que la Progesterona es poco tóxica, por eso prácticamente se puede tratar todo paciente con metástasis de carcinoma endometrial, a pesar de que sabemos que únicamente el 25% se puede beneficiar. De otra parte, aunque una proporción similar de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello responden al Metrotrexate, es costumbre seleccionar una minoría de pacientes para este tratamiento intrarterial porque sabemos que estas drogas son bastante tóxicas y la mejoría, si se consigue, es muy corta.

Hasta el presente no se ha establecido plenamente el valor de la quimioterapia profiláctica como elemento coadyuvante de la cirugía y la radioterapia en cualquiera forma del cáncer.

En todos los casos los beneficios que se anticipan con el uso de las drogas anticancerosas debe equipararse con el peligro de aumentar la susceptibilidad a las infecciones y otros riesgos, tales como depresión de la médula ósea, ulceraciones de la boca y del tracto gastrointestinal, efectos tóxicos sobre los demás órganos, y efectos adversos y molestos como náuseas y vómitos, virilización, caída del cabello y síndrome de Cushing.

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

- 1 Choice of Therapy in treatment of CANCER. Medical Letter. 8: 69-76, 1966.
- 2 Karnofsky, D. A.: Chemotherapy of cancer and its present position in management of neoplastic disease. In international symposium on chemotherapy of CANCER Proceeding of the symposium Lugano, 28 Th. April, to 1st. May, 1964. P. A. Plattiner p.p. 3-17. Amsterdam C. Elsevier pub. co., 1964.
- 3 Calabresi, P., and Welch. A. D.: Chemotherapy of neoplastic disease. In the pharmacological Basis of therapeutics. Edited by L. S. Goodman and A. Gilman. Pags. 13-45, 1392, New York: Macmillan, 1965.
- 4 Hiatt, H.: Cancer Chemotherapy - Present status and prospects - New Eng. Jour. Med. 276, 1957, 1967.

## Th-152 EN EL TRATAMIENTO DEL BLOQUEO A. V. COMPLETO

DR. HUMBERTO MARTINEZ V. \*  
DR. ROBERTO LOPEZ M. \*\*

### INTRODUCCION

El bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo A-V completo o bloqueo cardíaco de tercer grado es la condición en la cual el sistema de conducción se encuentra tan alterado que ningún impulso sinusal o auricular alcanza a los ventrículos y tanto las aurículas como los ventrículos mantienen ritmos separados e independientes (6-10).

Múltiples investigaciones han tenido por fin el hallazgo de una droga efectiva en el tratamiento de esta arritmia. Los anticolinérgicos, como la atropina, han tenido uso en aquellos casos en los que se demuestra aumento del tono vagal; dentro de las drogas simpaticomiméticas han sido de utilidad la adrenalina, la efedrina, la neosinefrina y el isoproterenol (4-11-17), el cual por tener efectos ventajosos sobre los anteriores ha sido la droga más usada hasta el momento en el bloqueo A-V completo. También se han usado los corticoesteroides (7-9-13-14) tanto en las formas agudas como en las crónicas. Igualmente las tiazidas, el lactato de sodio molar (1-2) y otros agentes alcalinizantes y aún el nitrito de amilo.

\* TH-152 Alupent de C. H. Boehringer-Ingelheim.

\*\* Profesor Auxiliar.

\*\*\* Residente, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia.



Debido a que el tratamiento farmacológico no ha sido completamente satisfactorio, los marcapasos eléctricos artificiales han pasado a primer plano en el tratamiento de esta afección. Pero en nuestro medio, donde la mayoría de los pacientes son de escasos recursos económicos y aún en países más avanzados, el tratamiento con drogas sigue teniendo aplicación como tratamiento inicial de prueba, durante el cual, si se obtiene respuesta satisfactoria, se debe continuar su uso por tiempo indefinido y en segundo lugar como tratamiento transitorio mientras se instala el marcapasos en aquellos casos que así lo requieren.

### *Material y Métodos.*

Se estudiaron 10 pacientes con bloqueo auriculoventricular completo, 7 de ellos procedentes del Hospital Universitario San Vicente de Paul de Medellín y otros 3 de otras instituciones. Se excluyeron los casos de bloqueo A-V completo asintomáticos, como también los provocados por intoxicación digitálica. En cuanto al sexo, 5 eran hombres y 5 mujeres. La edad oscilaba entre 14 y 88 años, con un promedio de 51. Algunos pacientes presentaban crisis de Morgagni-Stokes-Adams y otros presentaban cuadro de mareo o vértigo. En la mayoría, la etiología fue cardioangioesclerosis (Cuadro 1).

A cada uno de los pacientes se le hizo historia clínica completa y se le practicaron los siguientes exámenes: electrocardiograma, estudios radiológicos de tórax, hemograma completo, glicemia y azohemia.

La administración de la droga TH-152 se hizo por vía endovenosa en dextrosa al 5% en agua, con dosis iniciales que variaron de 1 a 5 ampollas de 0.5 mg. Una vez superada la crisis, se continuó por vía oral con tabletas de 20 mgs. cada 2 a 4 horas, de acuerdo con la respuesta. En los casos menos graves se hizo el tratamiento exclusivamente por vía oral, a las dosis ya indicadas, teniendo en cuenta que la duración del efecto de la droga administrada por vía oral es máxime de cuatro horas. En los casos que presentaban crisis de Morgagni-Stokes-Adams se hizo control del pulso y presión arterial cada 5 a cada 15 minutos; una vez estabilizados se hicieron controles cada 12 horas, durante el período de hospitalización. Después de la salida del hospital los pacientes fueron controlados cada 15 días con estudio electrocardiográfico y en algunos casos, además con estudio radiológico.

CUADRO N° 1

BLOQUEO A-V COMPLETO

Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín 1966-1967

<i>Pacientes</i> N° <i>Historia</i>	<i>Edad en</i> <i>años</i>	<i>Sexo</i>	<i>Diagnóstico - Motivo de Consulta</i>
1 J. B. B. 399.152	88	M	Cardioangioesclerosis. ICC DIABETES Bloqueo A-V completo con crisis de M. S. A.
2 M. de C. S. 1270 C. S.	79	F	Cardioangioesclerosis. Bloqueo A-V completo con crisis de M. S. A.
3 M. D. 20803 ICSS	47	M	Cardioangioesclerosis. Infarto cardíaco anteroseptal. Mareos.
4 M. P. L. 396.265	65	F	Cardioangioesclerosis. Mareos. Bloqueo A-V completo y crisis de vértigo.
5 M. L. M. 1333 C. S.	14	F	Bloqueo A-V post - cirugía cardíaca. Tetralogía de Fallot. Mareos y astenia marcada.
6 E. C. 413.251	75	M	Cardioangioesclerosis. Bloqueo A-V completo con crisis de M. S. A.
7 D. O. de R. 420.107	49	F	Etiología? Bloqueo A-V completo. Crisis de M. S. A.
8 M. A. A. 428.006	76	M	Cardioangioesclerosis. Bloqueo A-V completo. Crisis de M. S. A.
9 E. V. M. Particular	68	M	Cardioangioesclerosis. Bloqueo A-V completo. Mareos. Vértigo.
10 E. R. M. Particular	74	F	Cardioangioesclerosis. Infarto anteroseptal antiguo y agudo de muro posterior.

De los 10 pacientes analizados 5 presentaron crisis de Morgagni-Stokes-Adams. El número de crisis fue muy variable oscilando entre 1 y 14 en el día. Ocho pacientes consultaron por mareos y 3 por síndrome de vértigo. Como complicación más frecuente se encontró la insuficiencia cardíaca congestiva en 3 casos.



Como enfermedades asociadas más frecuentes se encontraron: arterioesclerosis en 5; diabetes en 2; hipertensión arterial, hernia inguinal y adenoma prostático en 1 caso cada una.

El diagnóstico cardiológico se distribuyó así: cardioesclerosis en 8 casos, 2 de los cuales tenían infarto miocárdico. El bloqueo auriculo-ventricular fue post-quirúrgico en una paciente, la cual fue intervenida para tetralogía de Fallot; en un caso no fue posible determinar la etiología del bloqueo A-V (Cuadro I).

En 9 pacientes la radiografía de tórax mostró cardiomegalia variable grado I - III.

#### *Descripción de la Droga.*

El TH-152 es derivado de la isopropil noradrenalina, de la que se diferencia por la situación de grupos oxidrilos en el anillo fenólico, lo que le da mayor capacidad estimulante cardíaca, sin afectar otras propiedades cardio-circulatorias. Su fórmula química es: 1 (3-5-dihidro-xifenil) 1- Hidroxi-2-isopropilaminoetano.

Provoca con menor frecuencia latidos ectópicos, taquicardia, o fibrilación ventricular que la adrenalina y el isoproterenol. Su acción es mayor sobre el nódulo sinusal que sobre el marcapaso nodal o focos ventriculares, por lo que su efecto acelerador de la frecuencia cardíaca es notable, a diferencia del isoproterenol no provoca fenómenos necróticos cuando se administra por vía sub-cutánea o intramuscular ni da lugar a excitación del sistema nervioso con temblor e insomnio, o estos son mínimos (8-15).

La droga tiene efecto inotrópico positivo, disminuye la resistencia periférica y por consiguiente disminuye el esfuerzo cardíaco. Aumenta la presión arterial diferencial y la presión arterial sistólica, por aumento del volumen minuto. En los hipertensos no se aprecia aumento acentuado de la presión arterial y solamente en los hipertensos lábiles y en los casos de simpaticotonía, se aprecia ocasionales elevaciones de la presión sistólica superior a las observadas usualmente, como fue notable en una paciente con infarto del miocardio. Hasta el presente no se ha demostrado de manera clara que provoque modificaciones sustanciales de la presión y resistencia en la circulación pulmonar.

En algunos casos excepcionales se observa, de manera transitoria, trastornos de la repolarización, consistentes en depresión del segmento ST y aplanamiento de la onda T, lo que en general aparece junto con aceleración de la frecuencia cardíaca, después de dosis elevadas. Esto

no fue observado en ninguno de nuestros pacientes. Es digno de anotar que en la mayoría de los pacientes hubo notable mejoría subjetiva y las crisis desaparecían o disminuían apreciablemente, a pesar de que el electrocardiograma no mostraba aumento de la frecuencia ventricular.

### *Discusión.*

Desde el punto de vista del tratamiento se pueden dividir en dos grupos: I- El primero de ellos está compuesto por pacientes con bloqueo cardíaco completo crónico que permanecen activos y esencialmente asintomáticos. El bloqueo cardíaco en ellos puede ser reconocido por primera vez en el examen físico de rutina o por el electrocardiograma. Este grupo de pacientes que por cierto constituye un bajo porcentaje del total de pacientes con bloqueo A-V completo no necesitan tratamiento.

II- El otro grupo es el sintomático o potencialmente sintomático, constituye el mayor porcentaje de los bloqueos A-V completos y que debe tratarse. En este grupo están comprendidos los que presentan síntomas cerebrales, síncope, mareos o convulsiones. El síndrome de Morgagni-Stokes-Adams se ha referido en general a pacientes con tales síntomas y bloqueo cardíaco completo cuando llegan a una frecuencia crítica baja. Son la mayoría de ellos. Y en un número reducido de verdaderos ataques de M. S. A., el electrocardiograma revela mecanismos distintos al bloqueo A-V completo como son la taquicardia ventricular, la asistolia o paro ventricular y en ocasiones la fibrilación ventricular (9). Bloqueo cardíaco asociado a infarto agudo o reciente del miocardio aún cuando no sea sintomático debe tratarse por las eventuales complicaciones y por la alta mortalidad que implica. El tratamiento se hará con drogas o si es posible preferible con un marcapaso transitorio (6) ya que con mucha frecuencia dicho bloqueo también es de carácter pasajero.

Bloqueo cardíaco asociado a insuficiencia cardíaca congestiva crónica severa (10-12-16). Dicha insuficiencia mejora con drogas y si estas fallaran se usa el marcapaso eléctrico (3-6-10).

Si el bloqueo cardíaco es causado por efecto tóxico digitálico, dicho bloqueo desaparecerá rápidamente al discontinuar la digital. Potasio no deberá administrarse para bloqueo cardíaco debido al efecto tóxico digitálico (5). El tratamiento del bloqueo A-V completo que ocasionalmente se ve en las miocarditis debe en general dirigirse al tratamiento de la entidad subyacente. Finalmente en los bloqueos re-



CUADRO N° II

BLOQUEO A-V COMPLETO

EVALUACION DEL TRATAMIENTO CON TH-152

Hospital San Vicente de Paúl, Medellín, 1966-1967

<i>Antes del Tratamiento</i>		<i>Durante el Tratamiento</i>		<i>Resultado</i>
<i>Casos</i>	<i>Motivo de Consulta</i>	<i>Nº y frec. de crisis.</i>	<i>Frecuencia de las crisis</i>	<i>Respuesta</i>
1º	Crisis de Stokes Adams	2-4/día	No se volvieron a presentar las crisis. Persiste ligero mareo. Persiste el bloqueo.	Buena
2º	Crisis de Stokes Adams	4-6/día	Desaparece el bloqueo A-V y las crisis mientras toma la droga	Excelente
3º	Mareos	inumerables en el día	Disminuyen apreciablemente. Persiste el bloqueo A-V	Buena
4º	Vértigo	3-4/día cuando se incorpora.	Desaparecen las crisis de vértigo, los mareos son más suaves. Persiste el bloqueo A-V completo.	Buena
5º	Mareos	Casi continuos.	Desaparecen mareos, astenia y el bloqueo, mientras toma la droga.	Excelente
6º	Crisis de Stokes Adams	6/días en promedio	No hubo respuesta. Siguen las crisis de Stokes Adams inmodificadas. Candidato para otra medicación o marcapaso eléctrico.	Nula
7º	Crisis de Stokes Adams	7 veces en 3 meses	No volvió a presentar crisis en 8 meses que lleva de Tto. El bloqueo A-V persiste.	Buena
8º	Crisis de Stokes Adams	Hasta 14 crisis en 24 horas	Disminuyen las crisis hasta darle sólo algunos días y en número de 1-2. Continúa bloqueo A-V.	Buena
9º	Mareos	Muy frecuentes	Desaparecieron los mareos. Reaparecen si suspende la droga. Persiste el bloqueo A-V.	Buena
10º	Infarto agudo posterior del del muro miocardio.		Continuó el bloqueo A-V. Se discontinuó la droga y el bloqueo desapareció espontáneamente a los 8 días.	Nula

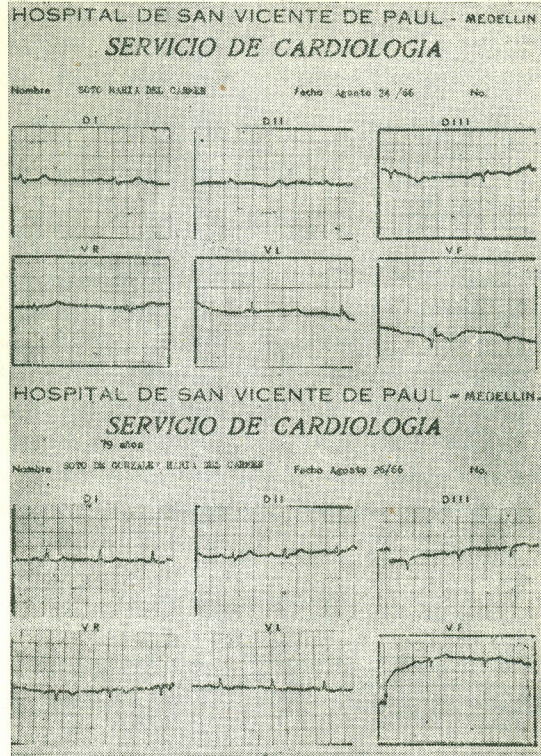


Fig. N° 1. Caso N° 2. M. C. de S. El E. C. G. de agosto 24-66, muestra bloqueo A-V. completo. El trazo de agosto 26-66, tomado bajo el efecto de la droga muestra ritmo sinusal regular a la frecuencia de 80/minuto. Ha desaparecido el bloqueo cardíaco completo.

sultantes de la cirugía cardiovascular, particularmente de la comunicación interventricular generalmente necesitan marcapasos artificial.

### Resultados.

Los resultados se consideran excelentes en 2 casos, (cuadro II) en los cuales se obtuvo la reversión del bloqueo a ritmo sinusal mientras se administró la droga y la contraprueba de reaparición del bloqueo si aquella se suspendía (Fig. N° 1).

Seis casos (Cuadro II) fueron catalogados como satisfactorios o buenos por cuanto se obtuvo mejoría clínica consistente en disminución



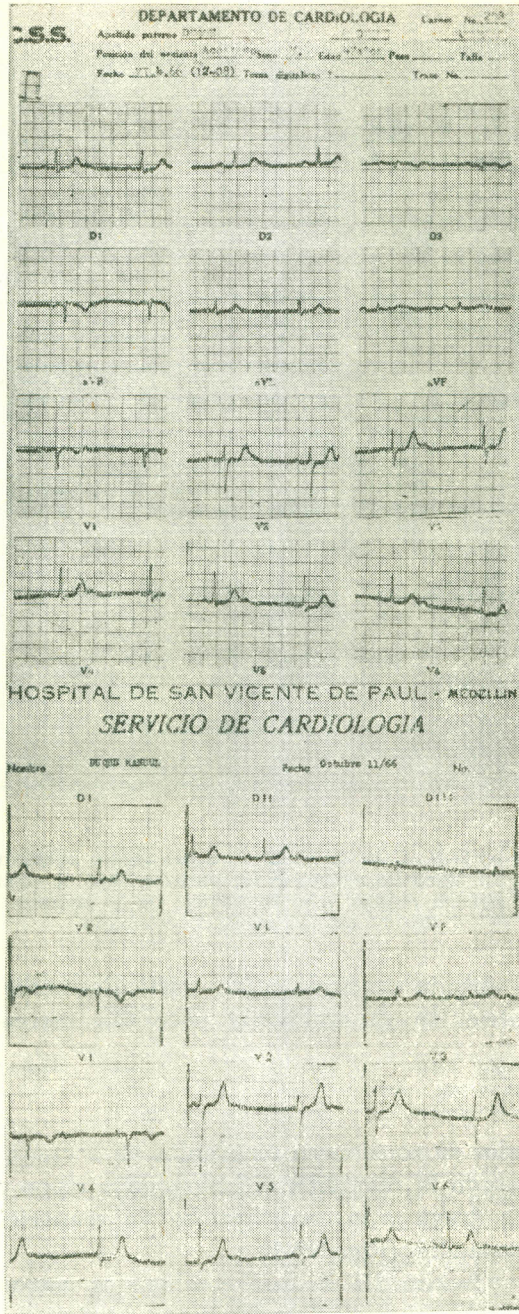


Fig. N° 2. Los E. . G. de junio 4-66 y octubre 11-66, no muestran cambios de importancia, continúa el bloqueo A-V completo inmodificado pero experimentó mejoría clínica, desaparición del mareo.



o desaparición de las crisis de Morgagni-Stokes-Adams, episodios de mareo o vértigo, mientras se administró la droga a pesar, de que no se modificó el cuadro electrocardiográfico de bloqueo (Fig. N° 2).

En dos casos los resultados no fueron satisfactorios, pues no se observó ninguna respuesta.

## RESUMEN

Se hacen algunas consideraciones clínicas y de tratamiento del bloqueo A-V completo como causa principal del síndrome de Morgagni-Stokes-Adams. Se analizan 10 casos de bloqueo cardíaco completo vistos en un período de un año. Ocho debidos a cardioangiosclerosis, un caso post-cirugía cardíaca y en otro no se determinó la causa.

La respuesta al tratamiento con TH-152 fue excelente en 2 casos, buena o satisfactoria en 6 casos y no hubo respuesta en 2 de los casos.

Finalmente creemos que el TH-152 es una de las mejores drogas en la prevención y tratamiento del bloqueo cardíaco completo sintomático.

## SYNOPSIS

Some clinical considerations on the complete A-V heart block are discussed and the treatment of the Morgagni-Stokes-Adams Syndrome is reviewed.

Ten cases of complete A-V heart block seen and treated in a period of one year are analyzed. Eight were possible due coronary sclerosis; one was due to cardiac surgery and one of unknown cause.

The response to TH-152 was excellent in two cases; fair in six and none in two.

Finally we believe T. H.-152 is a good drug for prevention and treatment of the symptomatic complete A-V heart block.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Bellet, S. et al. Treatment of cardiac arrest and slow ventricular rates in complete A-V heart block, use of molar and half molar sodium lactate: A clinical study. *Circulation* 11: 685, 1955.
- 2 Bellet, S. and Wasserman, F. Indications and contraindications for the use of molar sodium lactate. *Circulation* 15: 591 1957.
- 3 Dreifus, S. L.; Likoff, W; Moyer, H. S. Mechanisms and therapy of cardiac. Arrhythmias, Grune & Stratton, New York, 1965.
- 4 Dock, S.; and Robbin, R. S. Treatment of heart block and Adams Stokes syndrome, with sustained action isoproterenol. *JAMA*. 176: 505, (1961).



- 5 Fisch, C. et al.: Enhancement of potassium induced atrioventricular block by toxic doses of digitalis drugs. *J. Clin. Inverst*, 39: 1885, 1960.
- 6 Friedberg C. K. *Diseases of the Heart*. W. B. Saunders Philadelphia, 1966.
- 7 Friedberg, C. K. et al.: Adams-Stokes Syndrome. Associated with Chronic Heart Block: Treatment with corticoesteroids. *JAMA*, 172: 1146, 1960.
- 8 Friese, G. Thorspecken, R.: Primera experiencia con Alupent en el tratamiento de los trastornos de la conducción auriculoventricular. *Disch., Med. Wschr.* 86: 1045, 1050, 1961.
- 9 Julian, D. G., Valentine, P. A. and Miller, G. G.: Disturbances of rate, rhythm and conduction in acute myocardial infarction, a prospective study of 100, consecutive unselected patients with the aid of electrocardiographic monitoring *Amer. J. Med.* 37: 915, 1964.
- 10 Hurst, W. J. and Logue B. R. *The Heart, arteries and veins* Mc Grow-Hill Boock, Co., New York, 1966.
- 11 Mel, M. et al.: Clinical evaluation of oral long-acting isoprenaline in treatment of heart block. *British Medical Journal* 2: 735, 37, 24 sep. 1966.
- 12 Penton, G. B. et al.: Some clinical features of complete heart block. *Circulation* 18: 801, 1956.
- 13 Perry, E. L. and Jack, J. L.: Use of corticoids in Stokes Adams Syndrome. *Ann Int. Med.* 53: 589, 1960.
- 14 Phelps, M. D. et al.: Cortisone in Stokes-Adams disease secondary to myocardial infarction. *New Eng. J. Med.* 256: 204, 1957.
- 15 Spitzbarth H. Albers. P. Observaciones sobre alteraciones de las magnitudes circulatorias físicas en el hombre, tras la administración de 1- (3.5 dihidroxi-fenil) 1-hidroxi-2-isoprofilaminoetano. *Arzneim-Forsch*, 11: 528-531, 1961.
- 16 Rowe, J. C. and White, P. D.: Complete heart block a follow up study. *Ann. Int. Med.* 49: 260, 1958.
- 17 Vogel. J. H. K.: Use of isoproterenol in the treatment of complete heart block complicating acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 7: 746, 1961.

## SE JUSTIFICA USAR EL CLORAMFENICOL ?

Tres muertes por Anemia Aplástica en cinco meses

Medellín, 11 de abril de 1967

Señor Doctor  
ALBERTO ROBLEDO CLAVIJO  
Director "Antioquia Médica"  
Ciudad.—

Estimado Señor Director

Hace pocos días tuvimos en la sala de San Juan de Dios, una muerte por anemia aplástica, secundaria a cloramfenicol. El profesor Gabriel Toro Mejía nos insinuó que estos casos deben publicarse para llamar la atención a los médicos de los peligros del uso indiscriminado de esta droga. Es bueno recordar que el cloramfenicol o cloromicetin es un principio activo originalmente obtenido del *Streptomices venezuelae* y que químicamente es un derivado del paranitrofenil propano. Los efectos benéficos de la droga son muchos: es un agente bacterioestático activo contra organismos en un amplio espectro pero es más efectivo contra las salmonelas, algunas rickettsias y estafilococos penicilino resistentes. Es la droga de elección en la tifoidea. Las acciones secundarias del cloramfenicol son muy pocas y salvo algunas dispepsias transitorias e hipovitaminosas, cuando se usa por tiempo prolongado, es bien tolerado. Desgraciadamente tiene una acción tóxica secundaria, la **anemia**



**aplástica** la cual es mortal en la mayoría de los casos. La toxicidad del cloramfenicol sobre la medula ósea se manifiesta en dos formas. Hay una relación directa de la cantidad de la droga y su efecto nocivo sobre la medula ósea. Con dosis superiores a 40 mgs. por kilo de peso, prácticamente siempre se produce reticulocitopenia, aumento del hierro sérico, aumento del tiempo de aclaramiento del hierro, aparición de vacuolas tóxicas en la medula ósea y si se continúa la administración de la droga se induce la aplasia de la medula ósea, preferentemente, de la serie roja. Esta acción tóxica secundaria a exceso de droga es siempre reversible cuando se suspende la droga y desde el punto de vista clínico no es mayor problema.

La segunda forma de aparición de anemia aplástica secundaria a la administración del cloramfenicol es independiente de la dosis. Su mecanismo íntimo no se conoce y se sugiere que pueda ser un defecto genético o bien de susceptibilidad individual. Lo cierto es que algunos pacientes, afortunadamente raros, la presentan dos semanas o cinco meses, después de haber tomado cualquier cantidad de cloramfenicol, aún la simple aplicación de gotas oftálmicas. En un período inferior a los 18 meses: el 90% de quienes padecen la anemia, mueren. La muerte generalmente ocurre como una manifestación secundaria a la anemia, a las hemorragias o a las infecciones.

De todos nuestros médicos es concido el uso indiscriminado y masivo del cloramfenicol en Colombia. Los laboratorios comerciales han puesto de atractivo para su empleo, su efecto benéfico para multitud de agentes patógenos, el precio más bajo de todos los antibióticos, y debido a que esta droga tiene restricciones en los países adelantados, como en Europa y en Estados Unidos, han tratado de abrir mercados en una forma inmisericorde en nuestros países subdesarrollados. En el breve término de 5 meses hemos observado varios casos de anemia aplástica secundaria a cloramfenicol, tres de estos pacientes han muerto y sus historias las comentamos a continuación:

Caso N° 1: G. L. C.: Paciente de 17 años, soltero, quien consulta por astenia, adinamia y palidez generalizada. Tiene como antecedente blenorragia hace 4 meses tratada con 8 cápsulas de cloramfenicol. Dos meses después presentó astenia, adinamia, palidez generalizada, disnea de esfuerzos, disminución de la libido, epistaxis y petequias. Al examen se encontró paciente intensamente pálido con una P. A. de 110/60, pulso 104/m regular. En el fondo de ojo



se observaron hemorragias retinianas bilaterales, boca con alitosis y dentadura en pésimo estado y varios focos sépticos. Faringe congestiva, amígdalas hipertróficas. El tórax: pulmones normales, corazón taquicárdico y un soplo sistólico mitral grado II. No se observaron adenopatias o visceromeglias. En la piel se encontraron petequias y equimosis principalmente en tórax y extremidades. El examen de laboratorio reveló una hemoglobina de 2.7 gms.%, hematocrito de 7%, un recuento de glóbulos blancos de 2.500 por m<sup>3</sup> y una fórmula diferencial con 91 linfocitos y 9 neutrofilos%. Las plaquetas 14.000 por m<sup>3</sup> y reticulocitos 1%. Una aspiración y biopsia de la medula ósea mostró una aplasia completa de la serie granulocítica, roja y megacariocítica. El examen de orina fue normal y en el coprológico se encontró una + de anquilostomas, la serología fue negativa. La evolución y el tratamiento de este paciente fue como sigue: se aplicaron un total de 19 transfusiones en 23 días, aproximadamente 8 litros de sangre, se administraron antibióticos preferentemente penicilina y tetraciclina y se usó oximetolona como droga anabólica. No se observó respuesta desde el punto de vista hematológico, posteriormente el paciente, a pesar de la administración de dosis masivas de penicilina cristalina, presentó un cuadro septicémico y murió a los 24 días después de su ingreso.

Caso N° 2: F. A. O. Paciente de 23 años de edad, soltero, natural de Valparaiso, (Antioquia) quien consulta por astenia, adinamia y palidez. Refiere que hace 4½ meses tuvo blenorragia tratada con 20 cápsulas de cloramfenicol, desde hace 2½ meses empezó a notarse pálido, asténico, adinámico, con cefalea y disnea de medianos esfuerzos. Ha presentado equimosis en tres ocasiones, además epistaxis varias veces. Al examen físico se encuentra paciente intensamente pálido, fondo de ojo con hemorragias en llama, bilaterales y borramiento papilar discreto. Presión arterial 110/50, temperatura 37°, ruidos cardíacos apagados, soplo sistólico mitral grado II, no hay adenopatias ni visceromegalias, el resto del examen es normal. El examen de laboratorio muestra hemoglobina 8,5 gms.%, hematocrito 24%, glóbulos blancos 2.200 por mm<sup>3</sup> y fórmula diferencial: linfocitos 84%, neutrófilos 14%, monocitos 2%, plaquetas 13.000 por mm<sup>3</sup>, la medula ósea muestra aplasia de la serie granulocítica, roja y megacariocítica, sedimentación 165 mm en la primera hora, serología negativa, coprológico y citoquímico de orina normales. El paciente estuvo durante 4 meses estudiándose semanalmente y recibiendo periódicamente transfusiones, esteroides y andrógenos y,