

República de Colombia
Medellín Antioquia
Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Apartado Aéreo 52278
Teléfono 42-90-91

Decana de la Facultad:
Dra. Vilma Piedrahita E.

Presidente de la Academia:
Dr. Alfredo Naranjo V.

Editor:
Dr. Alberto Robledo C.

Comité Editorial:
Dr. Ramón Córdoba P.
Dr. Rafael Elejalde S.
Dra. Angela Restrepo M.

Consejo de Redacción:
Srta. Melba Aristizábal
Dr. Víctor Bedoya
Dr. Fernando Cardona
Dra. Leni Oberndorfer
Dr. Jorge Restrepo M.
Dr. J. Iván Vargas G.

Asistente del Editor:
Lic. Juvenal Rivera G.

Publicación bimensual de la
Facultad de Medicina y de
la Academia de Medicina
de Medellín.

Continuación del "Boletín
Clínico" y de "Anales de la
Academia de Medicina".

Licencia del Ministerio de
Gobierno N° 000957.

Tarifa Postal reducida N° 258
de la Administración Postal
Nacional.

ANTIOQUIA MEDICA

Vol. 23, Números 5-6, 1974

c o n t e n i d o :

| | <i>Pág.</i> |
|--|-------------|
| <i>Editorial:</i> El Sistema Nacional de Salud | 265 |
| Reacción Hemolítica por Sangre Incompatible <i>Dr. Sigifredo Palacio Restrepo</i> | 267 |
| Estudio Epidemiológico de contactos de Sífilis y Blenorragia en el Municipio de Medellín <i>Gabriela Ospina de Arboleda</i> | 275 |
| Síndrome de Tumer <i>Dr. B. R. Elejalde S.</i> | 285 |
| Fundamentación Experimental y Clínica del uso de la DifenHidramina en el tratamiento de las intoxicaciones por Fosforados Orgánicos <i>Dr. Darío Córdoba Palacio, Dr. Jairo Isaza Cadavid, Srta. Silvia García, Dr. Elsa Heredia de Córdoba, Dr. Raúl Guillermo Osorio G., Srta. Dilia López L.</i> | 299 |
| Infección de Superficies quemadas: Y aspectos Bacteriológicos y Epidemiológicos. <i>Dr. Federico Díaz G., Lilian Alvarez G., Dr. Bernardo Ochoa A.</i> | 327 |
| El Monohidrato de Cefalexina en el tratamiento de las infecciones urinarias de los niños <i>Dr. Jorge de la Cruz Pariz, Dr. Santiago Jaramillo Betancur</i> | 347 |

EDITORIAL

EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Utilizando las autorizaciones concedidas al Presidente de la República por la Ley 85 de 1972, el Ministerio de Salud Pública se apresta a organizar el Sistema Nacional de Salud, cuyo objetivo es brindar las oportunidades de salud a todos los colombianos. Y éllo está bien, pues hasta ahora puede afirmarse que sólo disponen de estos servicios de salud un 15o/o de los habitantes del país, que pueden sufragar sus gastos o están afiliados al ICSS. o a otras entidades.

Como Médicos no tenemos más que manifestar nuestro asentimiento y complacencia con tal medida, pues por fin parece que va a realizarse el ideal de nuestra profesión y a cumplirse las aspiraciones del pueblo.

Nos preocupa sí, la manera como van a integrarse los servicios ya existentes a este Sistema Nacional de Salud y la situación futura de los médicos que en ellos laboran actualmente. Cabe esperar que los colegas encargados del planeamiento del sistema, estudien bien las condiciones existentes y consideren que la nivelación técnica y económica debe hacerse por lo alto, para que ninguno de los usuarios y profesionales sufra detrimento en los servicios los unos y en las condiciones de trabajo los demás.

Tomada la decisión de integrar un Sistema Nacional de Salud, es preciso pensar en conseguir los recursos humanos y económicos necesarios para que tan feliz idea tenga cumplimiento y no quede escrita sobre el papel.

En cuanto a los recursos humanos, no sólo se requieren más médicos generales y especialistas; para lo cual se necesita agilizar los programas de nuestras Facultades y disponer los estudios de pos-grado, de acuerdo con las necesidades vitales del país y no por el capricho o deseo de médicos noveles y profesores.

Cuando en la mayoría de los países aún los más desarrollados, se está acelerando la formación de los médicos, entre nosotros hemos visto alargarse el tiempo de estudio en los últimos años, no sólo por efecto de los paros y huelgas promovidos por agitadores políticos, sino por la inclusión de programas muy completos de Ciencias y Humanidades, en los currículos médicos, que bien podrían distribuirse a lo largo de la carrera universitaria.

Y si faltan médicos, que no podrá decirse del personal auxiliar comprendiendo este a Enfermeras Profesionales, Auxiliares, Ayudantes y Técnicas de Laboratorio etc. etc.?

Las necesidades del país son tan urgentes que requieren soluciones heroicas para poder prestar atención en un corto plazo a los ciudadanos que claman por mejores servicios de salud. No caben en este momento, cuando por primera vez hay la decisión gubernamental de atender a la salud de todos los colombianos, vacilaciones, ni dudas. Es preciso que los recursos disponibles desde las Universidades hasta el Servicio Nacional de Aprendizaje—Sena— se integren, para formar el personal auxiliar que se requiere.

El feliz cumplimiento de tan ambiciosos programas depende del ejecutivo, pero también en cierto grado de la colaboración que de las Universidades, Institutos y médicos puedan prestar.

REACCION HEMOLITICA POR SANGRE INCOMPATIBLE

Presentación de cuatro casos.

Por: Sigifredo Palacio Restrepo

RESUMEN

Se presentan cuatro reacciones hemolíticas en 8.154 transfusiones en el lapso de 9 años: 3 casos por sangre incompatible y uno en donde no se pudo detectar el anticuerpo. Tres pacientes recibieron rápidamente exanguino-transfusión, además manitol, bicarbonato de sodio y heparina, notándose luego en todas una excelente diuresis.

Se hace un comentario sobre los peligros de la transfusión sanguínea.

La primera transfusión la hizo en 1667 Jean Denys (1) con sangre de cordero a un hombre de 15 años, quien presentó fuerte crisis hemolítica por sangre incompatible. Posteriormente James Blundel en 1829 (2) verificó una transfusión con sangre humana y observó en el receptor severa hemolisis intravascular. Los accidentes siguieron presentándose con frecuencia hasta el año 1901, cuando Landsteiner (3) descubrió los grupos sanguíneos, lo cual abrió un amplio cambio a la transfusión. El hallazgo del Rh en 1940 por Landsteiner y Winer (4) le dió a la medicina más seguridad en la terapia transfusional. No obstante las reacciones hemolíticas siguen presentándose esporádicamente, lo cual se debe en muchos casos a errores humanos o bien a reacciones de antígenoanticuerpo ya que en el humano se han aislado en las últimas décadas, gran cantidad de factores sanguíneos unos con mayor capacidad que otros para producir anticuerpos (5- 6- 7- 8) lo cual induce a usar la transfusión con mucha cautela.

El presente trabajo es con el fin de mostrar la eficacia de la exanguino-transfusión cuando se hace en las primeras horas que siguen al accidente transfusional y a

la vez hacer resaltar los peligros que conlleva la transfusión sanguínea.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se verificó en el Banco de Sangre de la Clínica de Maternidad Luz Castro de Gutiérrez. Estudiamos cuatro mujeres que presentaron hemolisis por sangre incompatible. A cada paciente una vez que se pensó en la reacción hemolítica se le hizo los siguientes exámenes: nueva clasificación de grupo y Rh, tanto de la sangre del donador como la del receptor, con antisueros provenientes de la casa Hyland; *pruebas cruzadas* en donde se usó en la prueba mayor antiglobulina humana y en la prueba menor albumina bovina al 22 0/0 de la casa Hyland, investigación de hemoglobina libre circulante según la técnica de Crosby (9), hemoglobina, por el método de la cianometahemoglobina, reticulocitos, bilirrubina, sodio, potasio, urea, creatinina y citoquímico de orina, además se midió la cantidad de orina eliminada en las 24 horas durante varios días.

El método que se usó en la exanguino-transfusión consistió en aplicar la san-

* Jefe Banco de Sangre y Hematología - Clínica de Maternidad Luz Castro de Gutiérrez. Medellín - Colombia.

gre común y corriente por una de las venas del pliegue del codo y por la vena del lado opuesto se extrajo la sangre simultáneamente en igual cantidad a la inyectada a un frasco al vacío.

de cotiledones, le ordenaron una transfusión de 500 ml.; cuando le habían pasado 30 ml de sangre presentó dolor retroesternal, dificultad respiratoria, parestesia en miembro superior derecho, dolor lumbo-

CUADRO N° 1

| TIEMPO | HEMOGLOBINEMIA mgs % | HEMOGLOBINA gms % | RETICULOCITOS % | BILIRRUBINA mgs % | | UREA mgs % | CREATININA mgs % |
|---------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------|-------------------|-----------|---------------|---------------------|
| | | | | TOTAL | INDIRECTA | | |
| ANTES DE LA EXANGUINEO-T. | 910 | 4.90 | 12 | 9.20 | 8.05 | 110 | 4.40 |
| POST-EXANGUINEO | 60 | 7.2 | 6.4 | 5.60 | 3.30 | 60 | 3.5 |
| 24 HORAS POST-EXANGUINEO | 3 | 6.3 | 10 | 3.09 | 2.04 | 89 | 3.7 |
| 48 HORAS POST-EXANGUINEO | 2.1 | 6.4 | 13 | 2.30 | 1.40 | 85 | 3.1 |
| 72 HORAS POST-EXANGUINEO | 2.2 | 6.6 | 15 | 1.30 | 0.80 | 74 | 2.6 |
| 144 HORAS POST-EXANGUINEO | 2 | 7 | 13 | 0.99 | 0.52 | 67 | 2 |

REPRESENTA LOS DIFERENTES PARAMETROS ESTUDIADOS ANTES DE LA EXANGUINEO-TRANSFUSION Y POST-EXANGUINEO

CUADRO N° 2

| TIEMPO | HEMOGLOBINEMIA mgs % | HEMOGLOBINA gms % | RETICULOCITOS % | BILIRRUBINA mgs % | | UREA mgs % | CREATININA mgs % |
|----------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------|-------------------|-----------|---------------|---------------------|
| | | | | TOTAL | INDIRECTA | | |
| ANTES DE LA EXANGUINEO-TR. | 580 | 6.1 | 7 | 6.90 | 5.20 | 78 | 3.90 |
| POST-EXANGUINEO-T. | 46 | 7.8 | 3.2 | 3.38 | 2.90 | 65 | 2.99 |
| 24 HORAS POST-EXANGUINEO | 2.91 | 6.6 | 9 | 3.45 | 2.10 | 80 | 2.89 |
| 48 HORAS POST-EXANGUINEO | 1.75 | 6.5 | 11 | 2.32 | 1.35 | 76 | 2.30 |

REPRESENTA LOS DIFERENTES PARAMETROS ESTUDIADOS ANTES DE LA EXANGUINEO-TRANSFUSION Y POST-EXANGUINEO

PRESENTACION DE CASOS

Caso No. 1. Mujer de 30 años, multípara, peso 60 kilos. En su sexto embarazo presentó hemorragia pos-parto por retención

sacro, escalofrío, vómito y cefalea. Presión arterial 60.20, pulso 136, temperatura 37.9°C, se observó palidez y edema en dorso de mano derecha.

CUADRO N° 3

| TIEMPO | HEMOGLOBINEMIA, mg. % | HEMOGLOBINA, gr. % | RETICULOCITOS, x % | BILIRRUBINA mg % | | UREA mg. % | CREATININA mg. % | POTASIO ME q/l |
|--------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------|------------|------------------|----------------|
| | | | | TOTAL | INDIRECTA | | | |
| ANTES DE LA EXANGUINEO | 800 | 5.10 | 14 | 8 | 7.10 | 90 | 4 | 6.4 |
| POSTEXANGUINEO-T. | 50 | 7.7 | 5 | 5.20 | 3.88 | 59 | 3.1 | 5.1 |
| 24 HORAS POSTEXANGUINEO | 2 | 6 | 12 | 1.85 | 1.07 | 98 | 4.3 | |
| 48 HORAS POSTEXANGUINEO | 1.5 | 6 | 14 | 1.68 | 1.02 | 91 | 3.90 | |
| 72 HORAS POSTEXANGUINEO | 1.7 | 6.3 | 17 | 1.20 | 0.70 | 79 | 2.98 | |
| 144 HORAS POSTEXANGUINEO | 1.9 | 6.5 | 12 | 0.92 | 0.48 | 60 | 1.90 | 4.5 |

EN ESTE CUADRO SE PUEDE OBSERVA LOS DIFERENTES PARAMETROS ESTUDIADOS ANTES DE LA EXANGUINEO - TRANSFUSION Y POSTEXANGUINEO.

La nueva clasificación sanguínea mostró: receptor grupo B, factor Rh positivo, donador grupo AB, factor Rh positivo. Se observó visual hemolisis en el plasma de la paciente. La escasa orina que se obtuvo por sondeo vesical fué de color negruzco. Albumina 900 mg/o, densidad 1014, cilindros granulosos e hialinos dos por campo, eritrocitos 10 por campo. La prueba cruzada menor fué positiva, además se notó fuerte autoaglutinación en la sangre del receptor.

A las tres horas después del accidente transfusional se le hizo una exanguinotransfusión en cantidad de 3.800 ml con sangre grupo B, factor Rh positivo. Por dificultades en la punción venosa, necesitó disección de la vena mediana basilica, por la cual se verificó el cambio de sangre. Recibió heparina 100 u por kilo de peso cada 5 horas, por espacio de 3 días, además manitol 36 gramos, bicarbonato de sodio 60 MEq el primer día y 20 MEq en las 24 horas por tres días más, dieta hiposódica, pobre en potasio e ingesta de líquidos de 600 ml para las 24 horas durante la fase de oliguria. La eliminación uri-

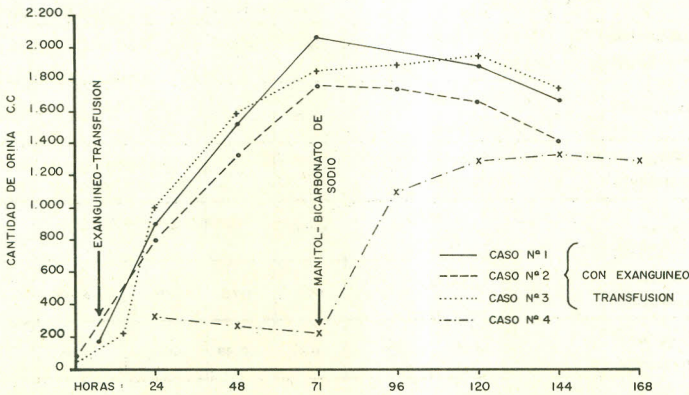
na puede observarse en la gráfica No. 1 y los exámenes del laboratorio en el cuadro No. 1. La paciente salió clínicamente bien a los 10 días.

Caso No. 2. Mujer de 22 años, primigesta, peso 56 kilos. El parto fué intervenido debido a un expulsivo prolongado con aplicación de vacum y episiotomía. Tuvo desgarro lateral izquierdo de vagina que requirió sutura. Presentó hemorragia postparto, por lo cual le aplicaron 500 ml de sangre. Al principio sintió calor a través de la vena receptora, posteriormente dolor lumbar, opresión retroesternal, escasos, cefalea e inquietud, lo cual obligó a la enfermera a quitarle la sangre.

Paciente muy pálida con cianosis ungual y peribucal. PA 70-40, pulso 130, temperatura 38.5°C, buena ventilación pulmonar.

La nueva clasificación mostró: sangre del donador grupo B Rh positiva, sangre del receptor O Rh positiva, prueba cruzada menor positiva, hemolisis visual plasmática. La orina que se obtuvo por sondeo

GRAFICA N° 1



REPRESENTA LA ELIMINACION URINARIA DESPUES DEL TRATAMIENTO

vesical mostró un color negruzco, albúmina 700 mg o/o, eritrocitos 6 por campo, cilindros granulosos dos por campo, densidad 1009.

Dos horas después del accidente se le practicó exanguinotransfusión de 3500 ml, la cual toleró bien. Recibió heparina 100 u por kilo de peso, cada 5 horas, por espacio de cinco días, además se le administró manitol 25 gramos, bicarbonato de sodio, dieta hiposódica, pobre en potasio, 700 ml de líquidos en las 24 horas durante la fase de oliguria. La eliminación urinaria puede observarse en la gráfica No. 1 y los exámenes de laboratorio en el cuadro No. 2. La paciente salió a los 12 días en condiciones aceptables de la Clínica.

Caso No. 3. Edad 29 años, multípara, peso 50 kilos. Ingresó a la clínica a las 39 semanas de gestación por presentar metrorragia, dolor en epigastrio, útero de consistencia leñosa y ruidos fetales negativos. El diagnóstico fue de desprendimiento to-

tal de la placenta. Le hicieron cesarea segmentaria, durante el acto quirúrgico recibió 1500 ml de sangre. El anestesista observó taquicardia y presión arterial de 70-30 mm Hg al final de la operación. Es de anotar que la paciente inicialmente presentó una coagulopatía de consumo comprobada por estudio de coagulación. Tres horas después de la cesarea en un nuevo estudio de coagulación se observó marcada hemólisis en el plasma, lo cual indujo de inmediato a pensar en un proceso hemolítico transfusional.

Paciente muy pálida, presión 110-60 pulso 120, temperatura 38°C, dolor en región lumbo sacra, abdomen doloroso sin defensa, con vómito, cianosis ungueal, deficiente ventilación en base de pulmón izquierdo.

La nueva clasificación mostró: Un frasco donador grupo A Rh positivo, receptor grupo O Rh positivo. Prueba menor positiva. La escasa orina que obtuvo fue

de color negro, albumina 1000 mgs o/o, densidad 1010, eritrocitos 7 por campo.

Seis horas después del accidente transfusional se le hizo cambio de sangre en cantidad de 3.700 ml. Necesitó disección de la vena cefálica. Recibió heparina, manitol, bicarbonato y dieta en condiciones similares al caso No. 2. La eliminación urinaria puede observarse en la gráfica No. 1 y los exámenes del laboratorio en el cuadro No. 3. Salió de la Clínica a los 11 días.

Caso No. 4. Mujer de 47 años, múltipara. Ingres a la clínica por presentar metrorragia de varios meses de evolución. Le practicaron histerectomía por miomatosis uterina. Durante la intervención recibió 1000 ml de sangre. Al día siguiente la notaron pálida, con conjuntivas ictericas y con escasa eliminación urinaria, evolucionó así hasta el tercer día cuando le ordenaron exámenes de laboratorio. La nueva clasificación mostró grupo O factor Rh positivo tanto en la sangre del donador como en la del receptor, las pruebas cruzadas mayor y menor no mostraron ninguna anormalidad, anticuerpos con células tripsinadas negativos. Hemoglobinemia 50o/o, reticulocitos 18o/o, bilirrubina total 13 mgo/o, indirecta 11.10 mgo/o, hematocrito 19o/o, hemoglobina 5.20 gro/o, urea 110 mgo/o, creatinina 5 mgo/o, potasio 6.2 MEq/L. Orina: Albumina 700 mgo/o, cilindros granulosos 4 por campo, eritrocitos 4 por campo. No se le hizo exanguino-transfusión. Recibió como tratamiento: manitol, bicarbonato de sodio, dieta hiposodica, pobre en potasio y escasa ingesta de líquidos. La eliminación urinaria puede verse en la grafica No. 1. La paciente salió en condiciones clínica aceptable a los 13 días.

RESULTADOS

De 1964 a 1972 se aplicaron en la clínica de maternidad Luz Castro de Gutiérrez 8.154 transfusiones. En este lapso de 8 años, se presentaron cuatro reacciones hemolíticas por sangre incompatible. Por fortuna se pudo detectar rapidamente el accidente transfusional.

Los resultados obtenidos en los pacientes que recibieron exanguino-transfusión son muy halagadores, ya que las tres pacientes se recuperaron prontamente y salieron clínicamente bien del hospital. Los controles posteriores que se hicieron de sangre tendieron hacia la normalidad. El caso No.4 en donde no se pudo detectar el anticuerpo que produjo la hemolisis demoró más para restablecerse y el período de oliguria, fué más prolongado tal como puede observarse en la gráfica No.1. La eliminación urinaria fué inmediata y abundante en los casos que recibieron cambio de sangre. Inicialmente la orina fué escasa y de color negruzco, con un examen citoquímico alterado, lo cual indica que estas pacientes ya estaban haciendo daño renal, el cual se detuvo merced al tratamiento que recibieron. La hemoglobina descendió significativamente y esto lo consideramos de gran valor porque es sabido que la hemoglobina libre circulante es la que va a contribuir, directa o indirectamente a la lesión cortical y tubular renal. (10)

También se observó descenso en la tasa de creatinina, de bilirrubina y de potasio tal como puede observarse en los cuadros No.1, 2 y 3. La urea decreció bastante con el cambio de sangre con ascenso en los dos días subsiguientes y luego empezó a descender. La hemoglobina como es lógico la encontramos muy baja después de la reac-

ción hemolítica, mejorando con el cambio de sangre y posteriormente descender un poco. Con la terapia a base de hierro por vía oral empezó a mejorar la hemoglobina. Los reticulocitos como es obvio en todo proceso hemolítico se encuentran aumentados.

La sonda a través de la vena cefálica y de la mediana basilica la dejamos por espacio de 24 horas y no se observaron signos de flebitis en las pacientes que la tuvieron. El caso No. 3 tenía coagulopatía de consumo, la cual fué comprobada por laboratorio previamente al accidente transfusional, y es de tenerse en cuenta que esto puede contribuir a taponar capilares y pequeñas arteriolas de la región cortical renal y máxime que la misma reacción transfusional incompatible puede desencadenar procesos coagulopáticos.(11).

COMENTARIO

La transfusión sanguínea encierra muchos peligros. A través de su historia se han presentado dificultades y muertes. Las reacciones hemolíticas transfusionales incompatibles mortales, no son conocidas por la gran mayoría de los médicos debido a que dichos accidentes por lo general no son publicados. En todo medio hospitalario, que posea Banco de Sangre, suelen observarse reacciones transfusionales: leves, moderadas y graves. Crosby (12) manifiesta que la transfusión es semejante a la ruleta Rusa donde se juega con botellas en lugar de revólveres y en donde todas las posibilidades de perder las lleva el paciente. Revisando la literatura se encontró un artículo escrito por Skachilova (13) del Centro Transfusional de Moscú, quien describe 172 pacientes con daño renal por sangre incompatible y que recibieron tratamiento adecuado, encontrando no obstante una mortalidad de 20.30/o.

La transfusión conlleva el riesgo de transmitir hepatitis, sífilis, malaria, virosis, brucelosis, toxoplasmosis, tripanosomiasis, gérmenes patógenos, principalmente Gram negativos y sobre-todo pueden desencadenarse reacciones hemolíticas severas por sangre incompatible generalmente por *error humano* y a la vez desarrollarse inmunizaciones en el receptor, bien sea al factor Rh, hr', rh', rh'', al sistema A B O etc. conduciendo esto en la mujer a la enfermedad hemolítica del recién nacido (14- 15- 16- 17- 18).

Llamó la atención que las tres pacientes que requirieron exanguino-transfusión tuvieron el accidente hemolítico en las horas de la noche, además dos de las personas que aplicaron la sangre incompatible en el caso No. 2 y 3 atravesaban en ese entonces por crisis de inestabilidad emocional, lo cual consideramos que contribuyó enormemente al error humano. El médico o la técnica de laboratorio que trabajen en un Banco de Sangre deben estar completamente tranquilos y sin problemas psicológicos en el momento de aplicar una transfusión. Lo ideal sería trabajar con personal bien preparado y estable, ya que el continuo cambio de trabajadores induce a errores lamentables. Palacio S. (19) en 42.137 transfusiones, encontró cuatro reacciones hemolíticas por sangre incompatible y 13 muestras de sangre que fueron enviadas al Banco eran diferentes al verdadero receptor.

Las contraindicaciones de la sangre son múltiples y sus indicaciones muy pocas (20) Diethrich (21) expresó que la transfusión nunca debe emplearse como tónico, ni como cicatrizante de heridas y mucho menos por mera complacencia, manifestó además que en el 60/o de los casos una sola transfusión es innecesaria.

Todo paciente que está recibiendo sangre requiere un cuidado de enfermería muy meticuloso y ante cualquier reacción que se observe, debe suspenderse de inmediato la transfusión e investigarse sin tardanza hematológicamente el motivo de la reacción. Si el paciente está bajo los efectos de la anestesia, signos tales como taquicardia, caída de la presión arterial, ingurgitación de la vena que recibe la sangre etc. hacen pensar en procesos hemolíticos.

Consideremos que la exanguino-transfusión contribuyó mucho para que en estas pacientes no se presentara daño renal alarmante, claro está que las otras medidas terapéuticas adicionales que recibieron son también muy importantes. El

cambio de sangre es de gran ayuda si se practica en las primero ocho horas que siguen al accidente hemolítico, de ahí en adelante empieza a perder actividad.

SYNOPSIS

8,154 blood transfusions have been administered in 9 years. During this time we have observed four hemolytic transfusion reactions: Three due to incompatible blood, in one the nature of the cause was not clarified. Three patients were treated with exchange transfusion, manitol, bicarbonate sodium and heparin, and had excellent follow-up.

Complications and danger of blood transfusion have been commented.

REFERENCIAS

- 1) Denis, J. (1.967-8) Philosophical transactions No. 32, 617 Letter to the publishers.
- 2) Blundel, J. A. Successful case of transfusion. Lancet i: 431, 1829.
- 3) Landsteiner. K. Uber agglutinatioer cheinunger normales menschlichen. Blutes wien Klin. Wschr 14: 1132, 1901.
- 4) Landsteiner K, Winer, A.S. An aglutinable factor in human blood reconizable by immune sera jor Rhesus blood. Proc. Soc. Exp. biol (N.Y) 43: 223, 1.940.
- 5) Marsh, F. Mortality due to blood transfusion. Lancet ii: 709, 1960.
- 6) Binder, L.S. Ginsberg V. Six years study of incompatible blood transfusion. Surg. Synec. Obst 108: 19, 1959
- 7) Walker P.C. Hemolytic transfusion reactions after administration of apparently compatible blood. Am. J- clin Path 44: 193, 1965.
- 8) Shaw, R.S. and Rosnusser, G. M. Complications of blood transfusions surg. clin. N. Amer 43: 677, 1.963.
- 9) Crosby, W. H and Furth. F. W. A modification of the benzidine method for measurement of hemoglobin in plasma and urine. Blood 11, 380, 1956.

- 10) Ralph A, Awer E. Interdonor incompatilitu resulting in Anuria. *Transfusion* 7: 297, 1.967.
- 11) Rock, R. C; Bove. J.R. Heparin treatment of intravascular coagulation accompanying hemolytic transfusion reactions. *Transfusion* 9: 57, 1963.
- 12) Crosby, W.H. and Dameskek, W. The significance of hemoglobinuria and associated hemosiderinuria. *J. Lab. Clin. Med* 38: 3, 1951.
- 13) Skachilova, N.N. Current methods of prevention and treatment of blood transfusion. *Blood* 2: 277, 1970
- 14) Grobblelaer, B.B. and Smart, E.D. The incidence of isosensitizacion following blood transfusion. *Transfusion*; 7: 152, 1967.
- 15) Mary. M. R. and Lostumbo B.S. Isoimmunizacion after múltiples transfusiones. *New Eng. J. Med.* 3: 141, 1966.
- 16) Palacio S. Transfusión sanguínea. *Hematología Clínica Volumen I*: 240, 1.968.
- 17) Palacio S. Transfusión Sanguínea. *Fundamentos de Medicina Interna. Tomo II*: 1894, 1970.
- 18) Palacio S, Forero J. Estudio sobre 2037 casos de Eritroblastosis fetal en Medellín-Colombia. *Antioquia Médica* 16: 819, 1966.
- 19) Palacio S. Experiencias en 42.137 Transfusiones en el Banco de Sangre de la Clínica León XII- Instituto Colombiano de Seguros Sociales Medellín- Colombia. *Antioquia Médica* 9: 695, 1969.
- 20) Palacio S. Indicaciones y contraindicaciones de la transfusión sanguínea. *Boletín científico clínica de Maternidad Luz Castro de Gutiérrez* 18: 8, 1965.
- 21) Diethrich, B.E. Evaluation of blood transfusion. *Transfusion* 5:82, 1965.

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE CONTACTOS DE SIFILIS Y BLENORRAGIA EN EL MUNICIPIO DE MEDELLIN

RESUMEN

Se investigaron epidemiológicamente los pacientes que fueron diagnosticados con sífilis sintomática y blenorragia en el Centro de Transmisibles del Municipio de Medellín durante el período comprendido entre Mayo 1969 y Abril 1970. Los 798 pacientes entrevistados informaron 1.935 contactos. El 61o/o de los contactos fueron examinados y de éstos el 63,7o/o fueron positivos para enfermedad venérea de acuerdo con la coloración de Gram para blenorragia y la Técnica de V.D.R.L. o la coloración de campo oscuro para sífilis.

Sí analizamos que cada uno está en capacidad de infectar a 4 personas nos indica como evitamos la enfermedad, teóricamente, a 3008 personas. Los índices de rendimiento y eficiencia de la investigación fueron altos si se tiene en cuenta las limitaciones de recursos. Además quedó demostrado como en nuestro medio es factible aplicar técnicas epidemiológicas racionales para un mejor control de éstas enfermedades.

*Gabriela Ospina de Arboleda**

Las enfermedades venéreas constituyen un problema no solo Nacional sino también Mundial puesto que ni las fronteras geográficas ni las culturales impiden su propagación.

La XVIII Conferencia Sanitaria Panamericana sobre enfermedades venéreas celebrada en 1970 señala en su informe final que, "en el decenio iniciado en 1960, la incidencia de las enfermedades venéreas y sobre todo la blenorragia aumentó en forma significativa y que éste hecho constituía un motivo de gran preocupación para las autoridades de Salud. Se convino también en que el progreso técnico logrado y los métodos aplicados no bastaron para controlar dichas enfermedades". (1)

Los adolescentes entre los 15 y 19 años en los Estados Unidos (1964-65) mostraron un aumento de la incidencia de sífilis infecciosa en 12,4 o/o. En Suecia los mismos grupos de edad presentaron un ascenso del 16o/o en 1960, al 36o/o en 1964 y en Finlandia de 3o/o en 1950 a 24 o/o en 1965 para Blenorragia (2).

En la ciudad de Medellín la morbilidad por sífilis y blenorragia ha tenido un aumento significativo durante los últimos años con el agravante de que afecta cada vez mayor número de adolescentes. En el caso de Blenorragia en el año 1955 el coeficiente fue de 262 por 100.000 habitantes y en 1969 de 1224; para sífilis en estos mismos años fue de 76 por 100.000 habitantes.

Conviene además recordar dos de las características epidemiológicas de estas enfermedades: que existe la tendencia natural a ocultar puesto que se adquieren por contacto sexual y que la atención médica es orientada a tratar a las personas infectadas y evitar sean reinfectadas, es decir se atiende el aspecto clínico y muy poco o nada se estudia el aspecto epidemiológico de ellas (3).

De lo anterior se deduce que el control de las enfermedades venéreas debe tener una dirección muy diferente al de otras enfermedades transmisibles puesto que no existe vacuna para inmunizar contra ellas, no son aplicables medidas de saneamiento, ni

(*) Enfermera Instructora de la Escuela Nacional de Salud Pública. Universidad de Antioquia, quien durante la realización de éste estudio laboraba en la Sección de Epidemiología. División de Salud. Secretaría de Educación Salud y Bienestar Social. Municipio de Medellín.

tampoco es suficiente el simple tratamiento de las personas afectadas.

Por tales razones el presente estudio tiene como objetivos:

- 1o. Comprobar la eficacia de la investigación en un programa de control de enfermedades venéreas.
- 2o. Establecer índices de rendimiento en investigación de contactos, comparables con los de otros países.

MATERIAL Y METODO

Para efectos del estudio se tomaron los pacientes que consultaron al Centro de enfermedades transmisibles, Sección de Epidemiología, Secretaría de Educación Salud y Bienestar Social entre el primero de Mayo de 1969 al 31 de Abril de 1970 y que a criterio médico eran contagiantes tanto para sífilis como para blenorragia. Los recursos humanos y materiales del Centro fueron dispuestos para la realización del presente estudio: personal médico, de enfermería, técnica de laboratorio, e Inspectores investigadores de contactos.

El centro de enfermedades transmisibles del Municipio de Medellín está ubicado estratégicamente en uno de los anillos ecológicos con el fin de facilitar el acceso de las personas de alto riesgo y lograr así una mayor cobertura. Además de brindar

atención médica y epidemiológica en Venéreas presta servicios de control de Tuberculosis, inyectología, vacunación y control de Zoonosis con el fin de ayudar a eliminar tabúes en las personas que consultan. Los servicios de consulta y tratamiento son totalmente gratuitos a personas que carecen de recursos económicos. El horario es de 7 a.m. a 6 p.m. con el siguiente personal: 6 médicos de medio tiempo, 4 auxiliares de Enfermería de tiempo completo, 1 técnica de laboratorio de tiempo completo, 2 inspectores de tiempo completo y 1 Enfermera de Salud Pública de tiempo parcial con entrenamiento específico en investigación de contactos.

Toda persona que solicita consulta es registrada en el libro de preparación de consulta y se pasa a ésta, donde después de un examen clínico y de laboratorio se le define el diagnóstico. La determinación de un diagnóstico se hace mediante: a) examen clínico y coloración de Gram para blenorragia. b) examen clínico y técnica de VDRL para sífilis como también coloración de campo oscuro se trata de lesiones abiertas. Los pacientes con diagnóstico positivo para sífilis y blenorragia son remitidos a la Oficina de Investigación de contactos para tal fin.

MECANICA DE LA ATENCION DE PACIENTES

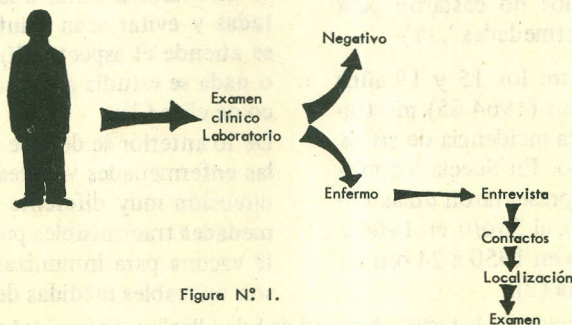


Figure N° 1.

La Entrevista es orientada a obtener información de todas aquellas personas con que el paciente tuvo contacto sexual a fin de establecer la fuente de infección y de propagación.

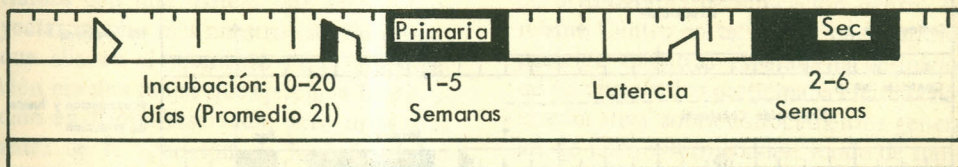
El desarrollo de la entrevista comprende:

Obtención de datos de identificación del paciente, determinación de fechas de iniciación de síntomas, antecedentes de enfermedad Venérea y tratamientos. Enseñanza básica e individual sobre la enfer-

de la Salud, por el Departamento de Enfermedades Venéreas Servicio de Salud Pública de E.U. Atlanta, Georgia, en la ciudad de Bogotá en 1969 y que para su fácil aplicación se resume en una regla guía así: un período de incubación que puede durar de 10 a 90 días con un promedio de 21 días. Un período primario que dura de 1 a 5 semanas. Un período de latencia que tiene un máximo de 10 semanas y luego un período secundario que varía de 2 a 6 semanas y que luego evoluciona a una fase de latencia.

(Figura N° 2)

GUIA Y ANALISIS EPIDEMIOLOGICO DE IN- FECCION SIFILITICA



medad a modo de impresionar al paciente y obtener una mejor información de los contactos: nombre(s), número, fechas, edad, raza, sexo y otros datos de identificación. Además la determinación con el paciente del sistema adecuado para localizarlos. Como etapa final de la entrevista se realiza el análisis epidemiológico de los datos obtenidos estableciendo una hipótesis sobre el período de la enfermedad en que debía estar cada contacto denunciado en el momento de la entrevista y poder determinar prioridades en su localización.

Para los casos de sífilis se utiliza un modelo de tipo cuantitativo que explica los posibles estados de la enfermedad basándose en promedios; este método fué enseñado a través de la Organización Panamericana

Para una mejor comprensión presentamos a continuación el diagrama de (uno) de los casos estudiados. (Ver figura No. 3.)

Explicación del Diagrama: El día 26 de Junio de 1969 consultó al Servicio de Venerología del Instituto Colombiano de los Seguros Sociales de la ciudad de Medellín un señor a quién para nuestro estudio llamaremos X y quién presentaba lesión primaria con dos semanas de evolución. (caso índice). Al ser interrogado por el médico informó como contacto a una mujer a quién le distinguiremos con el nombre de Z.

Esta mujer fué visitada en varias ocasiones hasta que pudimos lograr llevarla a consulta al Centro de Enfermedades Transmi-

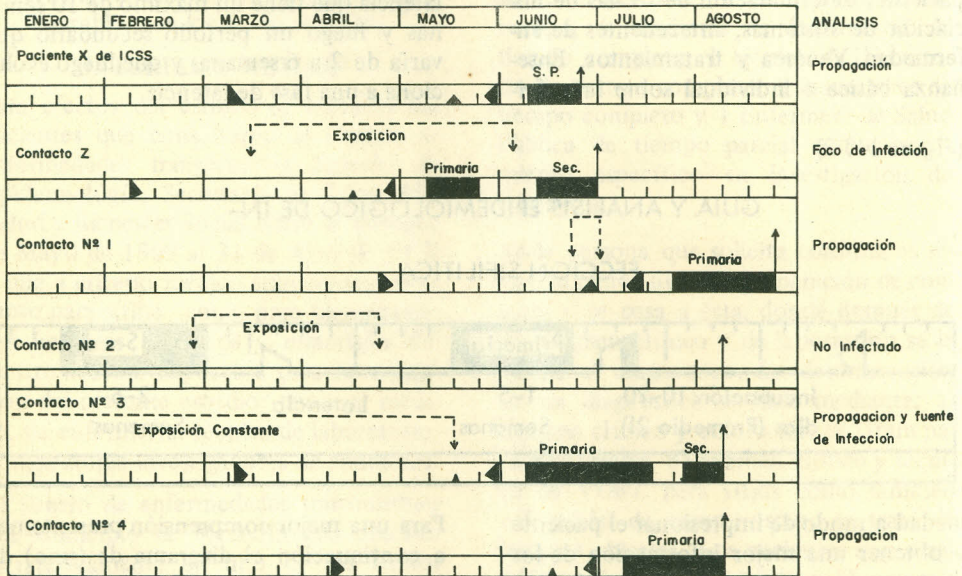
sibles el día 30 de Julio de 1969, allí el médico determinó un secundarismo de 2 semanas de evolución y 3 semanas de embarazo. Ese mismo día fué entrevistada, y se obtuvieron los siguientes datos: Lesión en genitales externos durante 1a. 2a. y 3a. semana del mes de Mayo que posterior-

asistía a consulta la tercera semana del mes de Agosto y se le diagnosticó una sífilis primaria de 4 semanas de evolución.

La exposición sexual fué única en la última semana del mes de Junio coincidiendo con el período de lesiones secundarias del caso anterior.

Figura N. 3

ANALISIS EPIDEMIOLOGICO E INVESTIGACION DE CONTACTOS



mente desapareció hasta la mitad de la segunda semana de Junio en que hicieron su aparición lesiones en las manos aún presentes el día de la consulta.

Al interrogarla sobre contactos sexuales dió como contacto a X (caso índice) determinando una exposición sexual constante desde la segunda semana del mes de marzo hasta los primeros días del mes de Junio.

El otro contacto que lo distinguimos como contacto No. 1 fué un muchacho de profesión abogado soltero y quién

El contacto No. 2. era un joven trabajador de una Notaría y quién había tenido exposición sexual desde los últimos días del mes de Febrero hasta la 3a. semana del mes de Abril, no coincidiendo la exposición a ningún período de lesión abierta del caso 2. Al examen médico se encontró completamente sano.

El contacto No. 3. era un muchacho administrador de un almacén con quién había existido una exposición constante desde antes del mes de Enero. Asistió a consulta la primera semana del mes de Agosto diagnosticándosele una sífilis se-

cundaria, de semana y media de evolución. Como presentaba lesiones en las manos estaba recibiendo tratamiento por un médico amigo como para una alergia. Este había contraído matrimonio (la esposa corresponde al contacto No. 4), hacía dos meses y medio quien fué llevada al consultorio particular del médico tratante diagnosticándole una sífilis primaria y dos meses de embarazo.

Este análisis así descrito nos demuestra que la fuente de infección fué la amiga Z. Ahora bien, el caso índice y los contactos Nos. 1- 3- 4, son contactos de propagación y a su vez el contacto No.3 es también fuente de infección.

Siguiendo el estudio epidemiológico para determinar quién enfermó a Z, nos encontramos con una barrera que impide proyectar mucho más nuestro estudio puesto que ella en el momento de la investigación era una mujer que ejercía la prostitución en forma reservada, pero unos días antes de la aparición de la enfermedad trabajó como copera en varios bares de la ciudad y atendió decenas de amigos de quienes ignora nombre, dirección y otros datos importantes en el estudio.

En los casos de Blenorragia se utilizó la entrevista y el análisis crítico de los datos basándose en el período de incubación de la enfermedad (4 días a 10 días).

La localización de los contactos se realizó basados en la premisa de que en "Las actividades epidemiológicas, la prevención de casos se basa en el conocimiento empírico de que mientras menor sea el período de infecciosidad de la persona que padece la enfermedad menor es la posibilidad de que se propaguen" (4).

Para ello se utilizaron tres métodos: El primero a través del paciente mismo cuan-

do éste en la entrevista se ofreció a llevar sus contactos; el segundo fué a través de mensajes escritos que en ocasiones se enviaron con el mismo paciente. Y finalmente las visitas fueron realizadas por los Inspectores investigadores de contactos con excepción de aquellas que exigían un trato especial y que se reservaron para la enfermera de salud pública.

En las visitas se indicó el posible riesgo de contraer una enfermedad venérea, se dió enseñanzas sobre la enfermedad: modos de transmisión peligrosas, necesidades de la consulta médica y ofrecimiento de los servicios.

A fin de obtener una mejor colaboración en el estudio epidemiológico se intensificó el programa de educación dentro del mismo Centro en tal forma que casi todo paciente mientras esperaba la definición de su diagnóstico participaba en una charla educativa sobre conocimientos generales de tales enfermedades: modo de transmisión; riesgos individuales, familiares y sociales, síntomas, importancia del diagnóstico y tratamiento rápido, automedicación, medios de prevención e importancia de denunciar los contactos sexuales y sospechosos. Al igual que en las entrevistas de este tipo de educación fué reforzado con material audio-visual. Para el análisis de los datos se utilizaron las cifras absolutas, y porcentajes e índices de rendimiento epidemiológico que nos permitieron hacer comparaciones con otros países.

RESULTADOS.

El total de pacientes diagnosticados fue 1.629 para Sífilis y 7.507 para Blenorragia. La distribución por edad y sexo la podemos apreciar en el cuadro No. 1.

CUADRO No. 1

Distribución por edad y sexo de los pacientes diagnosticados
con Sífilis y Blenorragia en el Centro de Transmisibles.

Medellín V. 1.969 – IV. 1.970

| EDAD | Sífilis | | | Blenorragia | | |
|--------------|--------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Hombres | Mujeres | Total | Hombres | Mujeres | Total |
| 1 año | 2 | 2 | 4 | 4 | 18 | 22 |
| 1 - 4 | 2 | - | 2 | 2 | 71 | 73 |
| 4 - 14 * | 99 | 14 | 113 | 41 | 163 | 204 |
| 15 - 44 | 982 | 477 | 1.459 | 3.709 | 3.338 | 7.047 |
| 45 y más | 40 | 11 | 51 | 94 | 67 | 161 |
| Total | 1.125 | 504 | 1.629 | 3.850 | 3.657 | 7.507 |

De los pacientes diagnosticados para sífilis por razones de recursos se dió prioridad para la entrevista a aquellos que presentaron lesiones abiertas o sea que epidemiológicamente estaban en período contagiante e igual criterio se siguió en la mayoría de los casos de blenorragia. El total de pacientes entrevistados fue de 798 lo correspondiente al 10o/o del total de con-

sultantes. El número de entrevistados para sífilis fué de 387 lo que corresponde al 32o/o de los casos de sífilis reciente sintomática que constituyen la mayor prioridad por ser los más contagiantes. Los 798 casos investigados denunciaron 1.935 contactos, (cuadro No. 2) de los contactos denunciados se localizaron 1.182 (cuadro No. 3).

CUADRO No.2

Total de pacientes entrevistados y Contacto denunciados.
Centro de Transmisibles-
Medellín, Mayo 1.969-Abril 1.970

| Diagnóstico | Pacientes entrevistados | Contactos denunciados |
|-------------|-------------------------|-----------------------|
| Sífilis | 387 | 978 |
| Blenorragia | 411 | 957 |
| Total | 798 | 1.935 |

CUADRO No. 3

Distribución por Edad y Sexo de los contactos de Sífilis y Blenorragia
Localización. Centro de Transmisibles-
Medellín, Mayo 1969-Abril 1970

| EDAD | Sífilis | | | Blenorragia | | |
|----------|---------|---------|-------|-------------|---------|-------|
| | Hombres | Mujeres | Total | Hombres | Mujeres | Total |
| 1 año | 2 | 1 | 3 | | 2 | 2 |
| 1 - 4 | 9 | 2 | 11 | | 10 | 10 |
| 5 - 14 | 14 | 8 | 22 | 3 | 41 | 44 |
| 15 - 44 | 255 | 198 | 453 | 358 | 232 | 590 |
| 45 y más | 13 | 24 | 37 | 4 | 6 | 10 |
| Total | 293 | 233 | 526 | 365 | 291 | 656 |

La efectividad de los programas de control se mide no solo por el número de contactos localizados, sino además por el

porcentaje de contactos positivos para enfermedad venérea, 63.72 o/o, en nuestro caso, (Cuadro No. 4).

CUADRO No. 4

Número y Porcentaje de los diagnósticos en
Contactos localizados – Centro de Transmisibles
Medellín V – 1969 – IV. 1970

| Diagnóstico | Contactos Localizados | | | |
|-------------|-----------------------|-------|-----------|-------|
| | Positivos | | Negativos | |
| | Nº. | % | Nº. | % |
| Sífilis | 281 | 53.42 | 245 | 46.58 |
| Blenorragia | 471 | 71.80 | 185 | 28.20 |
| Total | 752 | 63.72 | 430 | 36.38 |

En el cuadro No. 5 apreciamos el promedio de contactos por paciente entrevistado y

el porcentaje de contactos procedentes de otros municipios.

CUADRO No. 5

Promedio de Contactos por paciente y porcentajes
de otros Municipios Centro de Transmisibles-
Medellín. V. 1.969- IV. 1.970

| Diagnóstico | Promedio de contactos por paciente | % de contactos de otros municip. |
|-------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Sífilis | 2.53 | 6.54 |
| Blenorragia | 2.32 | 4.07 |

Además de los datos presentados, calculamos los indicadores siguientes que nos ayudan a medir la eficiencia de la epidemiología.

- a) Índice de eficiencia de la entrevista
- No. total de contactos denunciados (1935)
No. total de casos entrevistados (798)
- b) Proporción de contactos examinados
- Contactos localizados (examinados) (1.182)
Contactos denunciados (1.935)
- c) Índice de la Probable fuente de infección o propagación
- Contactos enfermos (752)
Contactos localizados (examinados) (1.182)

DISCUSION

Del número total de pacientes diagnosticados apreciamos cómo los casos de blenorragia se presentaron en proporción de 4.6 a 1 en relación con la Sífilis y en cuanto al grupo de edad más prevalente sobresale el de 15 a 44 años en ambas enfermedades, esto coincide con los hallazgos informados en estudios de otros países(5).

De acuerdo con la variable sexo encontramos que para la sífilis los hombres duplican a las mujeres, en cambio para la blenorragia aunque ésta es más prevalente en mujeres (6) consultan más los hombres y esto explica el número ligeramente ma-

yor. Los contactos denunciados por los 798 pacientes entrevistados nos muestra un promedio de 2.42 contactos por paciente; éste índice es bajo si lo comparamos con el de los Estados Unidos que actualmente es superior a 3.39 y Venezuela, 4.35. Si mejoramos en calidad y cantidad nuestros recursos humanos y materiales podemos pensar en un aumento significativo en el futuro.

Se observa en el cuadro No.3 como entre los contactos localizados el grupo más afectado es el de 15 a 44 años, en ambas enfermedades.

Además la investigación de contactos condujo a la localización y tratamiento de 3 casos de sífilis congénita, 33 casos de sífilis y 56 de blenorragia en menores de 15 años. El porcentaje de contactos localizados positivos de 63.7 está relacionado directamente con la posibilidad de localización de la fuente de infección o propagación de las 2 enfermedades; si se observan los resultados obtenidos en programas de control de Venéreas en Estados Unidos (7) (8) en los cuales lograron en un 60.8 la localización de la fuente de infección para la Sífilis, podemos pensar en orientar más nuestro trabajo discriminadamente para cada enfermedad y así comparar la eficiencia. Los porcentajes de contactos que correspondían a otros municipios diferentes a Medellín son muy bajos, lo cual indica el carácter local de la enfermedad.

Sería deseable poder contar con programas de control en las diferentes localidades y establecer la adecuada coordinación de ellos.

La proporción de contactos examinados de 61.1o/o no solo justifica los recursos que se están dedicando a ésta labor sino

que exige la introducción de mayor cantidad. El 38.9o/o no fue descubierto por las siguientes razones: 5.3o/o pertenecía a otros municipios, 6.7o/o fueron localizados pero no fue posible que acudieran al Centro y en el 26o/o los datos fueron imprecisos debido a la influencia del alcohol en el momento de las relaciones sexuales, a la excesiva promiscuidad imposibilitándolos para establecer la identificación, orden cronológico y demás datos de interés de sus múltiples contactos.

SYNOPSIS

The subjects of this study had a diagnosis of syphilis or gonorrhea according to the V.D.R.L. and the dark field tests for syphilis, and the Gram staining method

for gonorrhea. All patients were enrolled in the Communicable disease Center, in Medellín, Colombia from May 1969 to April 1970. The 798 patients interviewed, informed of 1935 contacts. 61o/o of these were examined and a subsample of 63,7o/o showed positive results to venereal disease.

Analyzing the fact that each patient is able to infect four people, we see how, theoretically, 3008 individuals could be protected from these diseases. In spite of the limited epidemiological resources for research, the results found were considered high in relation to prevention. It was possible to demonstrate the feasibility of applying, rational epidemiological techniques in our media, in order to get a better control of these diseases.

REFERENCIAS

- (1) XVIII Conferencia Sanitaria Panamericana; Enfermedades Venéreas. "Informe final". Washington O.P.S. 1.970. P.P. 1-3 (Publicación Científica No. 220).
- (2) "Epidemia Oculta" (en): M.D. 5(10) Oct. 67.
- (3) Ramírez, G. "Interpretación Estadística sobre la gravedad del Problema de las enfermedades Venéreas en Medellín en los últimos catorce años". Municipio de Medellín. Sección de Epidemiología 1.969. (Mimeografiado).
- (4) Latimer, K.P. "Nuevas perspectivas en la Epidemiología de la Sífilis". Washington O.P.S. 1.969. P.4.
- (5) Campos, Salas, A. "Problema en el control de la Blenorragia". XVIII Conferencia enfermedades Venéreas Washington. O.P.S. 1.970. P. 57-61 Publicación Científica No. 220).
- (6) Llopis, A. "Problema de las Enfermedades Venéreas en las Américas". XVIII. Conferencia Enfermedades Venéreas. Washington O.P.S. 1.970. P.P. 21-23, 47 (Publicación Científica No. 220).
- (8) Brown, W.J. "El control de las Enfermedades Venéreas en Estados Unidos de América" Salud Pública de México 13(1). 56-57, Enero-Febrero 1.968.

SINDROME DE TURNER

Estudios Citogenéticos-Clasificación-Variantes

**B.R. Elejalde S.*

RESUMEN

Se describe un grupo de pacientes a quienes erróneamente se hace el diagnóstico de síndrome de Turner, ignorando las características de esta entidad. Se hace la descripción correcta de cada una de ellas y se pone el respectivo nombre a cada entidad. Se destaca la importancia de hacerlo así por las consecuencias de un diagnóstico errado en el pronóstico clínico y genético, así como en el tratamiento. Se relaciona con la hipótesis de la variación casi continua en la diferenciación y con las alteraciones en las funciones básicas celulares.

El síndrome fue descrito por Henry H. Turner en 1.938 (1) en pacientes con infantilismo sexual, cuello palmeado, y cubitus valgus, cuya edad variaba entre 15 y 23 años. Posteriormente se encontró evidencia clínica de su carácter congénito y a veces hereditario (1). Describiéndose también otros síndromes en los que la disgenesia gonadal es uno de los signos cardinales; lo que ha dado origen en la década pasada a una confusión acerca de los síndromes de disgenesia gonadal. Dando el nombre de uno al conjunto de síntomas que conforman otro completamente diferente, alterando por lo tanto no solo las descripciones y recolección de datos sino también el pronóstico de los pacientes y sus familias.

Con el hallazgo de la monosomía del cromosoma X (2) en algunos de estos pacientes se definió esta alteración como el signo principal del Síndrome de Turner. Rápidamente se encontró el mismo cambio en pacientes que solo tenían la disgenesia

gonadal de los signos cardinales descritos por Turner, y por otra parte en pacientes en quienes el síndrome se presenta con todos sus signos y síntomas y en quienes no fue posible encontrar anomalía cromosómica (3). Más sorprendente aún fue encontrar los signos del síndrome en hombres de distintas edades, y aún en familias completas, la mayoría de ellas con un complemento cromosómico normal(4). Este fenómeno también ha sido observado en nuestro país, y el propósito de esta comunicación es el de presentar un grupo de pacientes con el síndrome de Turner, y sus variantes y sus anomalías citogenéticas; presentar además otros síndromes confundidos frecuentemente con el de Turner, discutir los mecanismos que se supone da origen a estas malformaciones.

CLASIFICACION:

Debemos considerar dentro de este grupo de Síndromes los siguientes:(Grafico

(*) Profesor Asistente II, Laboratorio de Genética. Departamento de Patología. Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia.

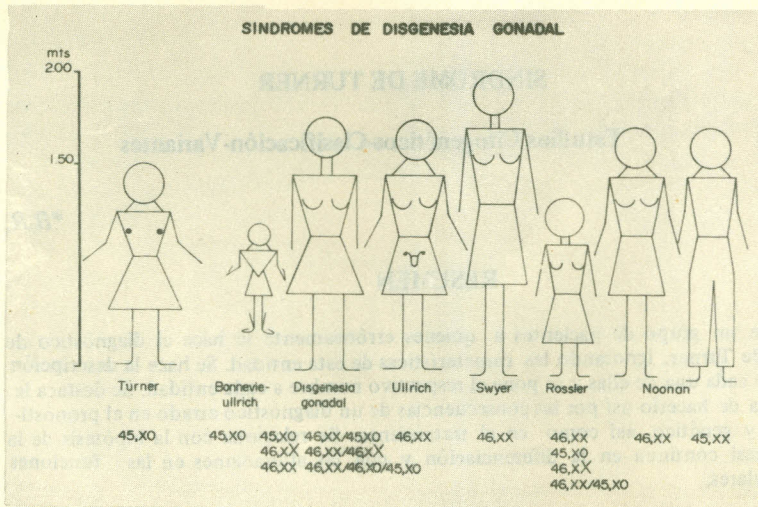


Gráfico No. 1. Esquematación de las características de los diversos Síndromes (ver texto)

No.1): Síndrome de Turner: Infantilismo sexual causado por disgenesia gonadal; cuello palmeado congénito, cubitus valgus, genotipo 45XO y estatura menor de 1,47 mts.

Síndrome de Bonnevie- Ullrich (5): Recién nacidos con cuello palmeado y piel redundante del cuello; edema marcado de los dorsos de los pies y manos y a veces de antebrazo y pierna, displasia gonadal y genotipo 45XO. Síndrome de Disgenesia Gonadal con alteraciones cromosómicas: Ocurre en un alto número de pacientes y se caracteriza por Disgenesia gonadal o agenesia gonadal en mujeres con amenorrea primaria y aspecto clínico más o menos normal, algunas de ellas obesas, en quienes se encuentran anomalías cromosómicas que van desde la monosomía del cromosoma X hasta mosaicos triples con cromosomas X anormales. (6) Síndrome de Rössle: (8) o enanismo sexógeno: Pacientes de talla baja, sin cuello palmeado, con algunas malformaciones congénitas, disgenesia gonadal y alte-

raciones cromosómicas diferentes de la monosomía del cromosoma X pero comprometiendo este cromosoma. Síndrome de Noonan: (9) Pacientes de estatura variable, con anomalías gonadales variables desde agonadismo hasta función normal, malformaciones cardíacas derechas, retardo mental, y genotipo normal, puede ocurrir en hombres y en mujeres.

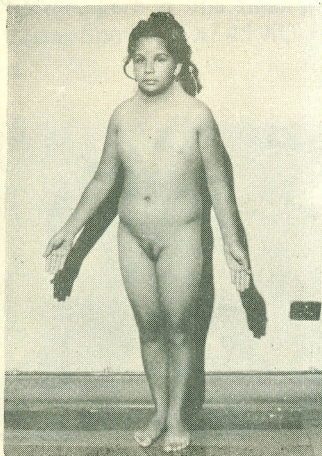
MATERIALES Y METODOS

Los pacientes fueron estudiados en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, y el Instituto Colombiano de los Seguros Sociales, Seccional de la Ciudad de Medellín, Colombia. Fueron entrevistados y examinados clínicamente, se les tomó muestras de sangre periférica para estudio cromosómico; extendido de mucosa yugal, folículo piloso y sangre periférica para cromatina sexual, e impresiones dactilopalmes para estudios de los dermatoglifos. La sangre periférica se cultivó según el método de Moorhead (20), modificado en este laboratorio en la forma si-

guiente: Se tomó sangre periférica y se cultivó en medio de P 1 (preparado en este laboratorio), suplementado con suero bovino fetal al 20o/o, y se estimularon los linfocitos con fitohemaglutinina, las preparaciones se hicieron mediante secado al aire. Se examinó la sangre de todos los pacientes y en algunos casos de varios familiares.

PRESENTACION DE LOS CASOS

Paciente No. 1 -- A.C., H. No. 584.519, H.U.S.V.P., Paciente de 17 años de 1,30 de estatura (Foto No.1) y 34 kilos de peso, braquicefalia, cuello corto palmeado con implantación baja del pelo (Pterigium Coli) (Foto No.2), pabellón auricular bajo con malformaciones de la hélice posterior, (Foto No.3), tórax plano, sin desarrollo mamario, areolas separadas y situadas en línea axila anterior, ausencia total del vello axilar, pelvis estrecha, vello pubiano escaso, cubitus valgus, pliegue simiano en ambas manos. a la inspección



Fotografía No. 1. Nótese el fenotipo de la paciente (ver texto) con las características típicas del Síndrome de Turner: Infantilismo sexual, cuello palmeado y cubitus valgus, además pesones separados, tórax ancho, ausencia de vello pubiano, cara plana.



Fotografía No. 2. Nótese el hipeterolismo, el epicanto, la hipoplasia del proceso nasal cartilaginosa y el cuello palmeado.

parece tener el signo del 4o. metacarpiano, ángulo atd alto (12o/o) trirradius a b c muy altos, recuento de crestas normales, restos embrionarios en eminencia, hipotenar.

En cultivo de sangre periférica, mediante los métodos ya mencionados se obtuvieron 97 células en metafase de las cuales 78 tenían 45 cromosomas; se tomaron 20 de estas células y se hicieron cariotipos encontrándose el genotipo 45,XO, (Foto No.4), en las demás células se encontró que perdían y ganaban cromosomas, diferentes en cada célula. La cromatina sexual fue negativa en mucosa oral y folículo piloso. Se hizo el diagnóstico de *Síndrome de Turner* ya que mide menos de 1,47 mts., cuello palmeado, cubitus valgus, infantilismo sexual, y cariotipo 45,XO.

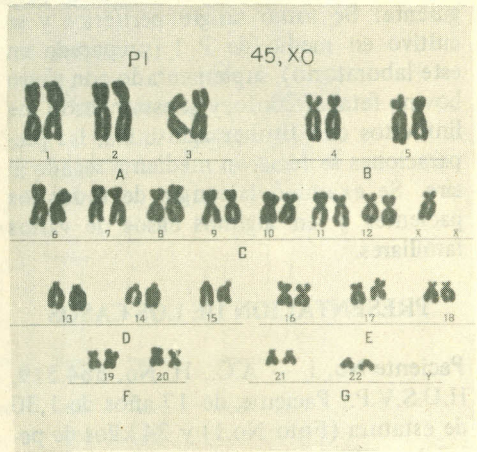
Paciente No. 2 -- B.Z.H. No. 582.350, H.S.V. de P. Paciente de un día de edad, hijo de madre joven, soltera, de 17 años de edad, concebido en coitos esporádicos (1 cada ocho días) Fue el primer hijo de

la madre pero no se sabe si también del padre; no se encontró evidencia en ninguna de las ramas de la familia de enfermedades congénitas o hereditarias. Paciente de sexo fenotípico femenino, en buenas condiciones generales, que pesó



Fotografía No. 3. Se ilustra el pterigium Colli, las orejas grandes malformadas, y la hipoplasia del maxilar inferior, implantación baja del cabello.

2.800 gramos y midió 45 cms.(Foto No.5) de talla, microcefalia (31 cms) con occipital plano, cuello corto, con piel redundante (Pterigium Coli) (Foto No. 6) implantación baja del cabello y de los pabellones auriculares; (Foto No. 7) linfedema de dorso de manos, piés, piernas y antebrazo, y cubitos valgus bilateral moderado. (Foto No. 8). Se cuítivó sangre periférica y se contaron 116 mitosis, 101 de las cuales tenían 45 cromosomas. Se hicieron 22 idiogramas 20 de los cuales tenían el genotipo 45, Xo.(Foto No.9) La cromatina sexual fue negativa en sangre periférica. Se hizo diagnóstico de Síndrome de Bonnevie-Ullrich, ya que es una recién nacida con cuello palmeado, cubitus valgus, edema de dorso de pié, manos así como cariotipo 45, XO.

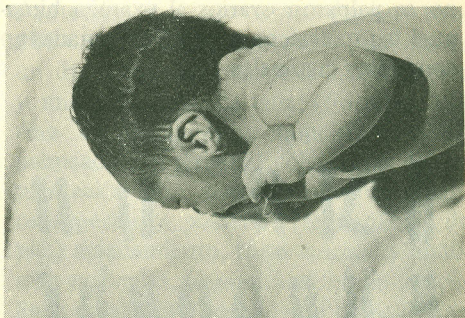


Paciente No. 3 - A.F.S. No. 127, Paciente de 36 años (Foto No. 10) de edad con amenorrea primaria, obesa, inteligencia ligeramente por debajo de lo normal, acrocefálica, con pelo escaso liso, nariz prominente, orejas de implantación baja, mamas bien desarrolladas, cubitus valgus mo-



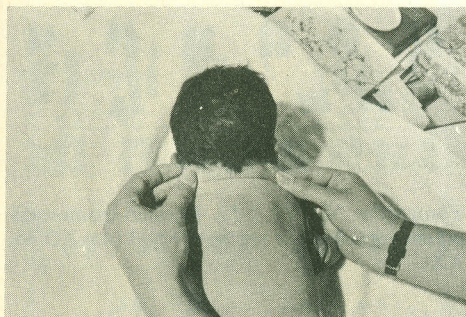
Fotografía No. 5. Paciente recién nacido con cubitus valgus y fascies peculiar Síndrome de Bonnevie Ullrich.

derado y genitales externos femeninos normales. Fue la tercera hija de una madre que concibió cada uno de sus hijos con un padre distinto; no se encontró evidencia de enfermedades congénitas o hereditarias en las diversas ramas de la familia de la madre, del padre no fue posible obtener ninguna información. La cromatina sexual fue positiva en el 35o/o de las células de folículo piloso, el cultivo de sangre periférica demostró que de 100 mitosis contadas 65 tenían 46 cromosomas con genotipo 46, XX y 27, 45 cromosomas con complemento cromosómico 45, XO; se considera que esta paciente un mosaico cromosómico 46, XX/ 45, XO. (Foto No.11-12) En los dermatoglifos se encontró un pliegue simiano en ambas manos, lupo interdigital en el espacio entre el cuarto y quinto dedos de ambas manos, recuento de crestas alto y restos embrionarios en eminencia tenar. Se hizo el diagnóstico de disgenesia gonadal asociada al Mosaico 46, XX/ 45,XO ya que en este caso no hay ninguna malformación externa, pero si una amenorrea primaria y genotipo 45, XX/ 45,XO.



Fotografía No. 7. Pabellón auricular malformado y de (implantación baja) implantación baja del cabello. Edema del dorso de las manos.

Paciente Nro. 4- Y.P.H. No. 575.356, H.U.S.V.P. (Nro. 153). Paciente de 16 años de edad que consultó por amenorrea primaria, pequeña estatura, cara cráneo, cuello, extremidades superiores, tórax, mamas, abdomen y extremidades inferiores normales; agenesia de útero vaginal y

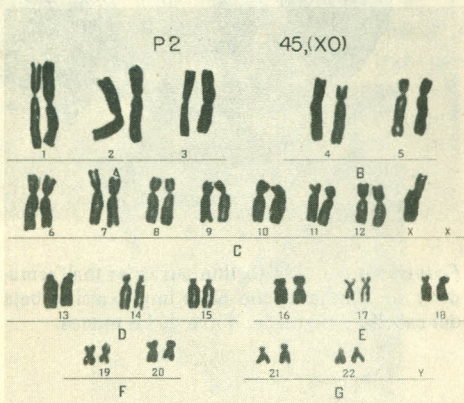


Fotografía No. 6. Cuello palmeado paciente No. 2.



Fotografía No. 8. Edema pretibial y del dorso de los pies en el paciente No. 2.

no se palparon ovarios al examen bimanual bajo anestesia y tampoco gonadas en conductos inguinales.



Fotografía No. 9. Cariotipo 45,XO en el paciente No. 2.

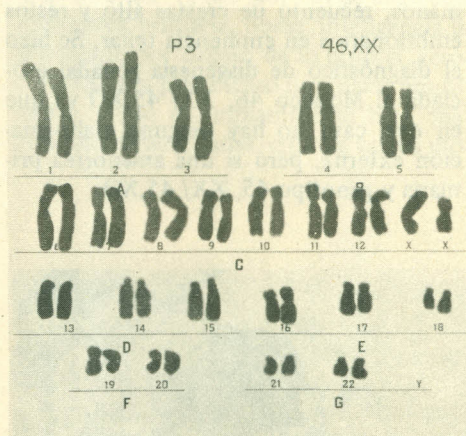
En cultivo de sangre periférica se contaron 30 mitosis y se encontraron 16 con genotipo 45, XO, y 12 con genotipo 46, XX. En los dermatoglifos se encontró un recuento alto de crestas dérmicas en los



Fotografía No. 10. Paciente No. 3.

dedos, triradius accesorio b y d lupas interdigitales en espacios 7 y 9. Se hizo diagnóstico de *Disgenesia gonadal* asociada al mosaico cromosómico 46, XX/45, XO.

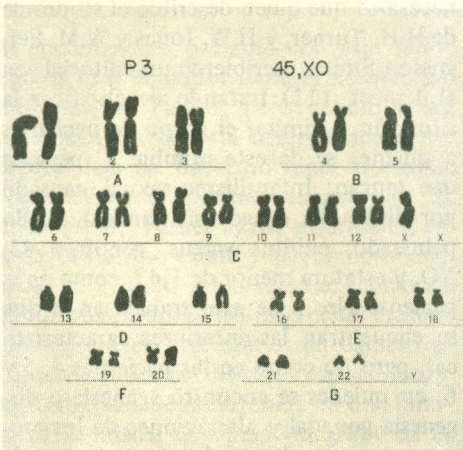
Paciente Nro. 5-R.R.B., H No. 575.809, H.U.S.V.P. (Nro. 116) paciente de 26 años de 1,67 de estatura, que consulta por amenorrea primaria, al examen físico presentó vagina de un cm. de profundidad, no se palpaba útero ni gonadas en abdomen ni conductos inguinales; el resto del examen fue negativo. En cultivo de sangre periférica se contaron 100 mitosis, 86 de las cuales tenían 46 cromosomas; se hicieron 20 idiogramas en los que se encontró el genotipo 46,XX. La morfología de los cromosomas estaba dentro de los límites normales y los dermatoglifos fueron normales.



Fotografías Nos. 11 y 12. Mosaico cromosómico encontrado en la paciente No. 3 (45, XO/46, XX).

Se hizo el diagnóstico de Síndrome de Swyer, paciente con disgenesia gonadal, de estatura normal, y desarrollo de caracteres sexual secundarios normales, cariotipo normal.

Paciente Nro. 6- E.Q.R. H. No. 481.129 (Nro.8) consultó por diarrea sanguinolenta y fue hospitalizada con diagnóstico de Síndrome de Turner, y colitis ulcerativa. Paciente de 1,20 mts. de estatura y 26 kilogramos de peso, paladar ojival, mamas hipertróficas con pezones pequeños; dolor en hipocondrio y flanco izquierdo; genitales externos pequeños con himen intacto, las extremidades superiores tenían limitación a la extensión e imposibilidad para la supinación. El resto del examen clínico era negativo. Se hace neumopelviografía y no se encuentra útero ni ovarios. En cultivo de sangre periférica 83 de las células tenían 45 cromosomas y en ellas se encontró el genotipo 45, XO. La cromatina sexual fue negativa en mucosa oral, sangre periférica y folículo piloso. Los dermatoglifos mostraron patrones dérmicos normales. Se hizo el diagnóstico de Síndrome de Rössler- y colitis ulcerativa, ya que mide menos de 1,30 mts. tiene una disgenesia gonadal y no tiene malformaciones.



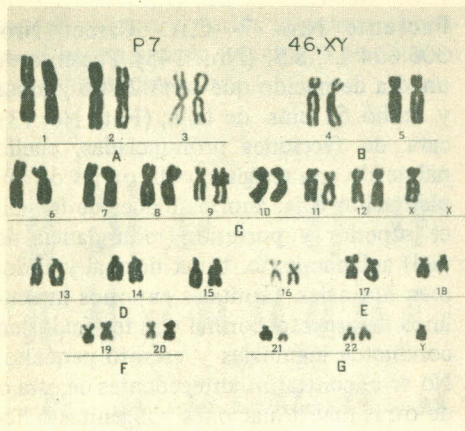
Paciente Nro. 7- C.A.- Carnet Nro. 306.634 I.C.S.S. (Nro. 145). Paciente de un día de nacido que pesó 2.700 gramos y midió 51 cms. de talla; (Foto No. 13) cara de facciones pronunciadas, cuello palmeado con terigium coli, orejas de implantación baja, anomalías de la hélice superior y posterior (redundancia de piel) aplanamiento, tórax normal y abdomen normales. Genitales externos masculinos de aspecto normal con testículos en conductos inguinales y escroto pequeño. No se encontraron antecedentes de esta o de otras malformaciones congénitas o hereditarias en ninguna de las ramas de la familia.



Fotografía No. 13. Paciente No. 7 con diagnóstico de Síndrome de Noonan nótese el pabellón auricular de implantación baja y malformado.

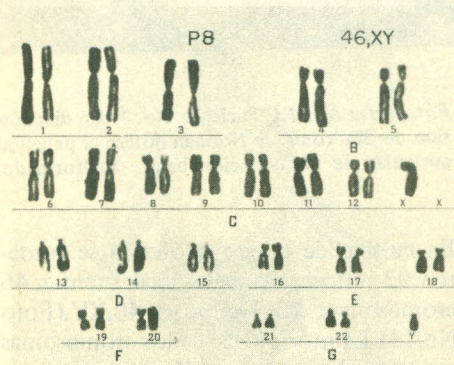
En cultivo de sangre periférica se contaron 93 mitosis, 78 de las cuales tenían 46 cromosomas, con genotipo 46,XY. (Foto No.14) La morfología de los cromosomas era normal y correspondía al sexo masculino.

Se hace el diagnóstico de Síndrome de Noonans (cuello palmeado, anomalía de pabellón auricular).



Fotografía No. 14. Cariotipo 46,XY del Síndrome de Noonan Paciente No. 7.

Paciente Nro. 8- J.B.A. H. No. 215.-412 H.S.V.P.(205) Paciente de 10 años de edad, y 1,40 cms. de estatura; braquicefálico con facciones prominentes e hipertelorismo; dientes mal implantados, en puntas y en T; cuello palmeado de implantación baja, orejas de implantación baja y



Fotografía No. 15. Cariotipo 46,XY del paciente No. 8 con diagnóstico de Síndrome de Noonan.

grandes, pene pequeño, tórax, abdomen y extremidad normales. No se encontró evidencia de este fenotipo o de otras enfermedades congénitas o hereditarias en ninguna de las ramas de ésta familia, consanguínea, donde se han concebido 5 hijos, cuatro de ellos normales. El genotipo en sangre periférica fue 46, XY normal para el sexo masculino. (Foto No. 15).

COMENTARIO

Las disgenesias gonadales es necesario dividirlas en diferentes entidades nosológicas debido a sus características clínicas y de laboratorio, y ahora se hace necesario dividir al síndrome de Turner, y en vez de cobijar con este nombre a un número mayor de pacientes disímiles y la tendencia es a dar este nombre a un grupo más restringido de ellos, siendo esto un reflejo de la tendencia en genética médica a hacer cada vez diagnósticos más exactos con miras a promover un pronóstico exacto.

Debido a la confusión ya mencionada fue necesario que quien describió el síndrome de H.H. Turner, y H.W. Jones y W.M. Ferguson Smith escribieron un editorial en el Lancet, (11) tratando de clarificar la situación, y limitar el grupo de pacientes a quienes se da este nombre a personas que tengan: Infantilismo sexual, causado por disgenesia o agenesia gonadal, cuello palmeado, cubitus valgus, genotipo 45, XO, y estatura menor de 1,47, como en la paciente Nro.1 de este trabajo en la que se encuentran las anteriores características, pero no como en las pacientes 4, 5 y 6, en quienes se encontró agenesia o disgenesia gonadal y alteraciones de los cromosomas sexuales en 4 y 6 pero no en la paciente Nro.5 cuyo cariotipo era normal,

habiendo sido llamadas a todas ellas como síndromes de Turner cuando en realidad solo el paciente Nro. 1 está afectado por este síndrome, la Nro.4 es una disgenesia gonadal asociada al mosaico 46,XX 45 XO,. La Nro.5 es un síndrome de Swyer, o disgenesia gonadal pura, y la Nro.6 tiene un Síndrome de Rössler o enanismo sexogeno, en estos tres últimos pacientes no se encontraron los signos cardinales de Turner y es por esta razón y por las causas por las que deben considerarse entidades nosológicas diferentes.

Otro grupo de enfermedades con las que frecuentemente se confunde con el mal llamado Síndrome de Turner en el hombre, que no es el nombre real pues fue descrito por Noonans y deberá llamarse así: Existen dos variedades: una en la que se encuentra el cortejo de signos y síntomas y anormalidades cromosómicas; y el otro grupo de pacientes en quienes se encuentra el fenotipo de Turner pero su dotación cromosómica es normal y que de acuerdo con Polani (10) deberá llamarse Síndrome de Ullrich.

Al encontrar un paciente con este fenotipo es muy tentador darle el nombre de síndrome de Turner, pero debido a las consecuencias de esta determinación, no deberá hacerse hasta no tener el estudio cromosómico porque cuando en el síndrome de Turner existe esterilidad, en el de Ullrich no existe y pueden procrear hijos, El Turner, salvo raras excepciones (predisposición a la no disjunción cromosómica) no es hereditario; en cambio el Ullrich si lo es, el Turner es esporádico, y la posibilidad de recurrencia en una familia es la misma que para un grupo de la población general e iguales circunstancias, en cambio el Ullrich se describe como ligado al cromosoma X y dominante, por

lo que afectará un alto número de los hijos de un matrimonio dado.

Ambos síndromes son aparentes en el momento del nacimiento, y su distinción se hace porque en el síndrome de Ullrich se presentan los signos y síntomas como se encontrarán en la pubertad y vida adulta; en cambio en el que era síndrome de Turner más adelante, se encuentran otros signos y síntomas agregados que hacen que se considere como otro síndrome al que se ha dado el nombre de Bonnevie Ullrich y que se caracteriza por ser recién nacidos con cuello palmeado, piel redundante en el cuello, edema marcado de dorsos de pies, manos, antebrazo y pierna, displasia gonadal y genotipo 45, XO; el síndrome de Turner solo afecta seres de fenotipo femenino, en cambio el Ullrich afecta por igual hombres y mujeres.

En algunos artículos titulados "Síndrome de Turner fértil" se han descrito pacientes con el Síndrome de Ullrich como síndrome de Turner que por definición no pueden ser fértiles, en cambio los que con el síndrome de Ullrich, por definición son fértiles, puesto que se transmite de padres a hijos.

Otros pacientes descritos como síndrome de Turner son aquellos hombres que tienen los signos y síntomas de este síndrome y que deben considerarse en dos grupos: A) con cuello palmeado, implantación baja de orejas y del pelo, cúbitos valgus, y estatura menor de 146, y con un genotipo 45, XO, a los que deberá llamarse Síndrome de Noonans y que generalmente son esporádicos; B) los que tienen los mismos signos y síntomas pero su genotipo es 46,XY y que deberán considerarse síndromes de Ullrich. Este último tipo como se dijo anteriormente es hereditario.

Queda por considerar un grupo grande de pacientes quienes tienen disgenesia o agenesia gonadal, pero que no pueden clasificarse como síndrome de Turner, ni tampoco como el Ullrich, o Noonan. Es este un grupo heterogéneo que se puede subdividir en tres: Un grupo que como la paciente 5, tiene una agenesia gonadal útero vaginal, pero un desarrollo femenino normal, y un genotipo X 46, XX, que se considera afectada por una disgenesia gonadal pura o Síndrome de Swyer, el que ocurre en forma esporádica, pero a veces tiene carácter familiar y parece ser ligado al sexo, dominante en algunas familias el segundo estaría constituido por el Síndrome de Rössler descrito por este autor en 1922 o enanismo sexógeno, (12) y que se presenta en pacientes de muy baja estatura (menos de 1.30) dimensiones corporales proporcionadas, algunas malformaciones congénitas menores, disgenesia gonadal, y alteraciones cromosómicas que comprometen al cromosoma X, ocurre generalmente de una manera esporádica. Las anomalías más frecuentemente asociadas a este síndrome son mosaicos cromosómicos de anomalías del cromosoma X, Isocromosomas y deleciones, a veces este síndrome se presenta con el genotipo y signos clínicos de la paciente No. 8 no tiene carácter familiar.

El tercer grupo está conformado por los pacientes que no pueden clasificarse en ninguno de los descritos anteriormente, y que tienen agenesia o disgenesia gonadal asociada solo a retraso pondo-estatural, malformaciones menores y frecuentemente a retardo mental.

El problema de la diferenciación sexual ha sido un fascinante campo de investigación en el que una de las mejores contribuciones son las hechas por Jost

(13714-15), y en las que se demostró la diferenciación sexual pasiva femenina, y la importancia de la presencia del cromosoma y en la diferenciación activa masculina. La determinación sexual es un hecho que se cumple en el momento de la fecundación; es irreversible, pero modificable dado que ella es el producto de la unión de un óvulo que tendrá siempre un genotipo 23, X, con un espermatozoide que puede ser 23,X, caso en el que daría origen a un ser de sexo femenino o 23, Y, para un embrión masculino.

Una vez que un huevo ha recibido una dotación cromosómica normal, es posible alterarla total o parcialmente. Cuando ocurre una alteración en la separación y migración de los cromosomas de una célula madre, durante las primeras divisiones celulares, una de las células hijas tendrá más material cromosómico que la otra, que tendrá una cantidad en déficit igual al excedente de su hermana; parece ser este el caso en la mayoría de los síndromes de Turner que alcanzan a nacer o que llegan a la vida adulta, es decir estos datos serían mosaicos cromosómicos probablemente compuestos por 46, XX 45, XO. Según el tipo de células comprometidas, este mosaico se manifestará en la vida adulta, o el paciente tendrá solamente el genotipo 45, XO, debido a una eliminación de las células 46,XX o se encuentran en un tejido no estudiado. Se supone que como veremos más adelante las células con 45, XO pueden llegar a poblar un individuo, trayendo como consecuencia la desaparición de las células 46,XX debido a que estas últimas se reproducen más lentamente.

Al estudiar fetos abortados se ha encontrado que la incidencia del cariotipo 45, XO en todos los tejidos (posiblemente monosomía completa y no un mosaico) es

de 0.60/o y al momento del nacimiento es de 2 por mil que indica que el 97.5 de los fetos, a causa de la letalidad de esta alteración cromosómica para el feto que la posee, y por esta razón es por lo que se cree que los síndromes de Turner que alcanzamos a estudiar son solo mosaicos, encontrándose en algunos, y en otros no por lo que se consideran monosomías puras.

Otro tipo de alteraciones cromosómicas de importancia y que traerán consecuencias sobre la diferenciación del organismo del nuevo ser y en este caso de las gónadas, son aquellas que afectan solo parcialmente uno o varios cromosomas y en este caso los cromosomas X y Y.

Estas alteraciones las podemos agrupar así: a) unas que afectan las cromátidas cromosómicas (rupturas, deleciones Iso-cromosomas). b) y otras a nivel molecular, y que se manifestarán en la diferenciación celular y por lo tanto en el fenotipo del individuo.

El primer grupo de estas alteraciones es el que se encuentra frecuentemente en pacientes del grupo de disgenesia gonadal asociado a alteraciones cromosómicas, pero que no tienen ninguna otra malformación mayor pero sí algunas menores, indicando que es necesario que los cromosomas X y Y estén intactos para la diferenciación gonadal normal, pero que si las alteraciones no son muy grandes se manifestarán sólo en la diferenciación sexual pero no en el fenotipo del individuo.

Durante varias décadas se ha considerado que la diferenciación sexual se debe al contenido de genes de los dos cromosomas sexuales, los que tendrían la posibilidad de fabricar las hormonas y sustancias

que caracterizan los dos sexos, si bien esto es cierto, existe poca evidencia de que el control genético de la diferenciación celular se haga mediante multitud de sustancias controladas directamente por el DNA, y parece más probable que modifique funciones celulares generales, que se reflejan en una organización celular diferente según la modificación introducida (16). Parece ser que las células con 47, XYY hacen un ciclo celular mas rápido que aquellas que tienen el genotipo masculino normal 46,XY y estas son mas rápidas que las que tienen el genotipo 46,XX o sea el fenotipo femenino normal.

La presencia del cromosoma Y lleva a la formación de testículos que parece ser activa. En fetos que no contienen este cromosoma y que no poseen un cromosoma X solo o acompañado de parte del segundo X se ha visto como el ovario se empieza a formar y luego se degenera, por lo que podría decirse que el segundo cromosoma X es necesario para el mantenimiento del ovario y su desarrollo pero no para su iniciación.

La primera evidencia de que un feto tendrá ovario es la falla del montículo germinal sexual a desarrollarse como testículo.

El estudio de la cinética celular, en otro tipo de células nos empieza a mostrar como el desarrollo de una célula y sus consecuencias en la formación de un nuevo tejido depende más de la posición y de la velocidad reproducción que del mismo contenido genético. Células madres de medula osea (con igual contenido genético) pueden producir distintos tipos de células al ser transplantadas a un ratón irradiado según el lugar que ocupen en los tejidos donde se localizan para iniciar su reproducción.(10).

Estas hipótesis estarían de acuerdo con la observación clínica común de mayor estatura en el hombre que en la mujer, y promedio de talla mayor en los individuos XYY que en los XY (16).

La importancia del tiempo empleado por la célula para realizar su ciclo y el desarrollo de los individuos ha sido demostrada en estudios en conejos donde se ha medido y comparado con el desarrollo posterior de la cría encontrándose que a ciclo más rápido mayor tamaño (17). Las observaciones descritas anteriormente han llevado a enunciar la hipótesis de la variación casi continua de Gruneberg, (18), según la cual la diferenciación celular es un proceso resultante de etapas programadas de posición y acción celular tendientes a localizar células en posiciones claves dentro de un tejido que es lo que le concede las características propias. Debido a las alteraciones de esta variación de posición suceden desde alteraciones incompatibles con la vida, desde la vida intrauterina, y compatibles con ella; hasta incompatibles en la vida adulta con la fertilidad o con la supervivencia. Del primer caso tenemos como ejemplo los fetos con anomalías congénitas y hereditarias, en los que existe en las células una desorganización celular, que los hace morir y ser abortados; del segundo grupo, compatibles con la vida son ejemplos los pacientes descritos aquí, y otros similares en los que existe la gama de variación de las anomalías que van desde: mujer normal fértil, mujeres infértiles por funcionamiento de los sistemas hormonales, infértiles por malformaciones del tracto genital. Los hermafroditas verdaderos (ovarios, testículos y ovotestes, en un mismo individuo) el síndrome de Swyer (fenotipo femenino normal, agenesia o disgenesia gonadal) en quienes generalmente se en-

cuentran en genotipo XX normal y se trata de explicar las anomalías debidas a pequeñas deleciones de uno de los Xs, hasta el síndrome de Ullrich, el Noonan y el Rössler como se ha descrito, conformando un aspecto de variación entre dos extremos, que probablemente reflejan los diversos grados de alteración en la diferenciación celular, bien por grandes daños a los cromosomas o por pequeños a nivel submicroscópico, alterando las funciones primarias celulares que se reflejan en las alteraciones en las entidades ya citadas. El tercer grupo: incompatibles con la vida en la edad adulta está compuesto por las enfermedades neoplásicas entre otras, y uno de los mejores ejemplos, en este punto es el que se nos presenta en las diversas anomalías testiculares y sus consecuencias en la formación de tumores: la unidad funcional del testículo está dada por el equilibrio entre cuatro tipos de células: células de Leydig, células de Sertoli, epitelio germinal, y tejido conectivo. Cuando como en la criotorquidia, debido a la posición anormal de la gonada desaparece el epitelio germinal, éste balance se rompe y los pacientes desarrollan un elevado número de tumores testiculares. En el síndrome de Klinefelter se encuentra una hiperplasia de las células de Leydig y ausencia casi total del epitelio germinal y de las Sertoli, y estos pacientes hacen más tumores de células de Leydig que ningún otro grupo de la población.

Creemos pues que los síndromes descritos en este artículo así como otros mencionados son causados por un espectro de alteraciones de los procesos básicos celulares, bien sea a nivel genético o ambiental.

Debido a las diferencias en el pronóstico clínico y el tratamiento, así como en el consejo genético se hace necesario dar a

cada entidad nosológica el nombre exacto, para evitar confusiones y alteraciones en el pronóstico y tratamiento, y como consecuencia del conocimiento de que muchos agentes de gran uso alteran la vida básica celular deberán exajerarse las medidas tendientes a evitar su uso durante el embarazo con miras a prevenir la ocurrencia de enfermedades como éstas.

SYNOPSIS

We describe a group of patients erroneously clasified as Turner Syndromes.

The real diagnosis is established; and is described the importance of doing the true diagnosis, giving to each nosology centity the real name, according to the accepted descripcion; and the consequences in the clinical and, genetical prognosis as well as in the treatment. We relate our observations with the hipotesis of the Cuasi-continuos variation, and also with the changes induced by chromosomal DNA alteration in the basic cell events, contrated with the abnormal cell differentiation.

REFERENCIAS

- 1.- Turner H.H., Syndrome of Infantilism, Congenital Webed Neck, and Cubitus valgus. *Endocrinology* 23: 566, 1938
- 2.- Ford C.E., Jones K.W., Polain P.E., de Almeida J.C., Briggs J.H., Sex Chromosome Monosomy in A case of Gonadal Dysgenesis (Turner Syndrome) *Lancet* 1: 71, 1959
- 3.- Lemli L., Simith D.W., The XO Syndrome: A study of The Defferentiated Phenotype of 25 Patients. *J. Pediat* 63: 577, 1963.
- 4.- Nora J.J., Sinha A.K., Inheritance of the Turner Phenotype. *Birth Defects Original Article Series* 5: 29, 1969
- 5.- Rubin A., *Handbook of Congenital Malformations*. W.B. Saunders Co Philadelphia London 1967 pp 300
- 6.- Becker K.L., Sprague R.G., Albert A., The Chromosomal Spectrum of Gonadal Dysgenesis. *Mayo Clinic Proc.* 38:490, 1963.
- 7.- Polani P.E. Turner's Syndrome and Allied Conditions clinical features and chromosomal abnormaliti. *Brit Med Bull*, 17:200, 1961.
- 8.- Botella Llusia J., *Endocrinología de la mujer*. Editorial Científico Médica Barcelona primera edición 1966, pp 671
- 9.- Noonan J.A., Ehmke D.A., D.A., Associated Noncardiac Malformations in Children congenital heart Disease. *J Pediat* 63:468, 1963
- 10.- Botella Llusia J., *Endocrinología de Mujer*. Editorial Científico Médica Barcelona 1966 pp 673.
- 11.- Editorial Making Sense in Turner Sybdrome. *Lancet* 1:1447, 1961

- 12.- Botella Llusia J., Endocrinología de la Mujer. Editorial Científico Médica Barcelona 1966 pp 676-680
- 13.- Jost A., Colange R.A., En hermaphoroditism, Genital Abnormalities and related endocrine disorders, Willians wilkins Co Baltimore 1958
- 14.- Jost A., Rec Progress. Hormone Review 8:378, 1952 citado por 8
- 15.- Jost A. Ann. D'Endoc. 17:479, 1956 Citado por 8
- 16.- Mittwoch U. Do Genes Determine Sex Nature 221:446, 1969
- 17.- Benyesh Melnick M., Macek M., Seidel E.H., Mackova V.E., Chromosomal analysis of lymphoblastoid cell lines after heterosexual colcultivation with bone marrow fibroblasts J. of Nat Cancer Inst. 46:369, 1971
- 18.- Gruneberg H. The Cuasi continuous variation J. Genet. 51:95, 1952
- 19.- Mittwoch U. Sex Chromosomes Nature 214:554, 1967
- 20.- Moorhead P.S., Nowell P.C., Mellman W.J., Battips D.M., Hungerford D.A., Chromosome preparations of leukocytes cultured from human periferal Blood Exptl. Cell. Res 20:613, 1960.

FUNDAMENTACION EXPERIMENTAL Y CLINICA DEL USO
DE LA DIFENHIDRAMINA EN EL TRATAMIENTO
DE LAS INTOXICACIONES POR
FOSFORADOS ORGANICOS

*Efecto protector de algunas aminos
frente a distintos tóxicos*

*Dr. Darío Córdoba Palacio **

*Dr. Jairo Isaza Cadavid ***

*Srta. Silvia García J. ****

*Dra. Elsa Heredia de Córdoba *****

*Dr. Raul Guillermo Osorio G. ******

*Srta. Dilia López L. ****

RESUMEN:

El presente estudio tiene dos aspectos: a) La recopilación de casos humanos y b) La investigación animal.

EN LA CLINICA HUMANA. Se presenta 56 casos de pacientes intoxicados con fosforados orgánicos y tratados con Difenhidramina con resultados satisfactorios en el 98.23o/o de los casos. En la serie actual hemos logrado rebajar la mortalidad del 8.2o/o en que se encontraba antes del establecimiento de la nueva modalidad del tratamiento, a 1.77o/o con esta nueva medicación.

EN LA EXPERIMENTACION ANIMAL. Estudiamos los datos del laboratorio, los parámetros vitales y los signos de tal manera que nos permitieran comparar esta parte experimental, con el aspecto clínico de los pacientes humanos.

* Médico Jefe de Consulta Externa y Policlínica Infantil, Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín – Colombia.

** Profesor Titular. Departamento de Ciencias Básicas y Departamento de Medicina Oral. Facultad de Odontología. Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín – Colombia.

*** Técnicas de Laboratorio clínico. Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia Medellín – Colombia.

**** Profesora Adjunta. Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín – Colombia.

***** Profesor Asistente II. Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín – Colombia.

I. INTRODUCCION

Con el convencimiento de que el tratamiento propuesto por nosotros (comunicación preliminar al I Congreso Latinoamericano de Toxicología. Bogotá Colombia, S.A., 1969), es de gran utilidad en los casos de pacientes intoxicados por fosforados orgánicos, hacemos hoy una nueva revisión de todos los casos presentados en pacientes pediátricos atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Infantil de Medellín, entre los años de 1968 y 1972.

En el Nro. 5, Vol. 20, 1970, de Antioquia Médica, algunos de los autores que figuran en este artículo que presentamos en el I Congreso de la Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia, dimos a conocer los éxitos alcanzados (100o/o), al tratar niños intoxicados con Parathión, a base de un medicamento, que como casi siempre ocurre, en forma casual nos dimos cuenta que servía para este propósito.

Si en esa ocasión presentamos 23 historias totalmente exitosas, hoy alcanzamos el total de 56 con el 98,23o/o de éxito, como puede observarse en las tablas, gráficos y cuadros que damos a conocer.

Pero no contentos con ésto, proyectamos y llevamos a cabo un estudio experimental, que más adelante describiremos, que nos confirmará la bondad del tratamiento por nosotros propuesto.

Fué así como entonces para un primer paso fundamental en el presente trabajo,

(*) La clemastina (Tavegyl) de la Casa Sandoz Colombiana Ltda., medicamento que demostró ser un "antihistamínico puro" tal como lo preconiza la casa productora, ya que carece de acciones centrales y de acciones anticolinérgicas. Los resultados con esta droga serán objeto de una comunicación posterior.

procedimos a determinar las colinesterasas eritrocíticas y el hematocrito, tanto en el perro normal como en el perro bajo la acción de distintos fármacos, datos biológicos que hemos publicado en el Nro. 10, Vol. 1o. del Boletín Informativo del Colegio de Médicos Veterinarios y Zootecnistas de Antioquia (Colveza).

Pero además, fuera de realizar el análisis de tales colinesterasas, hicimos comparaciones que nos dieran la significancia estadística en la diferencia de las distintas "medias", con el objeto de averiguar si los fármacos aplicados tenían o no acciones enzimáticas relacionadas con nuestro tema.

Al realizar el tratamiento de los perros intoxicados con DDVP intraperitoneal (30 mg/kg/peso) con los distintos fármacos que empleamos, como difenhidramina 5 mg./kg./peso), otro antihistamínico *(0.5 mg./kg./peso), atropina-difenhidramina, tomamos parámetros vitales como presión arterial, frecuencia cardíaca, complejos electrocardiográficos en un polígrafo Grass Modelo 7-B y signos y síntomas médico veterinarios, que complementarían el cuadro de la intoxicación y de la recuperación.

También en los parámetros obtenidos del polígrafo tabulamos y procesamos estadísticamente los datos con el fin de encontrar las "medidas de tendencia central" así como las de "dispersión", significancia por el *t* de Student y márgenes de confiabilidad de un 95o/o.

II. MATERIALES Y METODOS

1o. *En pacientes Humanos:*

Estudiamos 56 casos de niños intoxicados en los cuales se utilizó el tratamiento de difenhidramina sola o con otros fármacos como atropina y reactivadores de colinesterasas.

Se utilizó la droga (difenhidramina) a la dosis propuesta desde la primera comunicación hecha por nosotros de 5 miligramos/kilogramo de peso, vía venosa, una sola dosis. Se presentaron algunas variaciones, las cuales nos merecen pocos comentarios.

La edad de los pacientes osciló entre los 3 meses y los 14 años y su peso varió entre tres y treinta y cinco kilogramos.

Estudio de Signos y Síntomas:

Tratando de obtener datos similares en la parte experimental y en la investigación clínica, anotamos presión arterial, frecuencia cardíaca, respiración y los signos clínicos de los pacientes como son sialorrea, estertores, disnea, diarrea, vómito, micción, conciencia, convulsiones, tamaño pupilar, tono muscular, fasciculaciones, etc. así como también realizamos en estos niños, estudios del tóxico en jugo gástrico y en orina; en unos de ellos efectuamos estudio electroencefalográfico así como medición de la glicemia.

2o. *Animales:*

Para la fundamentación experimental del "Nuevo estudio clínico sobre

el uso de la Difenhidramina en el tratamiento de las intoxicaciones por fosforado orgánico" (1), era necesario conocer los distintos niveles de colinesterasas en el perro bajo distintas circunstancias (2). En tal investigación dimos cuenta que no había diferencias significativas entre las "medias" de la enzima en machos y hembras por lo cual procesamos las colinesterasas eritrocíticas de 30 perros sin distinción de sexo, por el método de Michel (3).

Para registrar los parámetros "frecuencia cardíaca, presión arterial media, complejos electrocardiográficos" y otros, era absolutamente necesario conectar el perro al polígrafo. Para tal efecto se le anestesió con Pentobarbital sódico I.V. a una dosis de 20 mgs./kgm. de peso, circunstancia que aprovechamos para determinar los valores colinesterásicos eritrocíticos bajo la acción de tal fármaco. Como no encontramos diferencias significativas entre los dos sexos, procesamos 30 perros (2).

En el párrafo anterior mencionamos la conexión del perro al polígrafo. Para tal efecto, una vez anestesiado el animal, se le diseccionó la arteria y vena femorales (4) que se cateterizaron con tubos de polietileno de distinto diámetro, con el objeto de conectar al "traductor" la primera y con el de administrar las drogas, la segunda (5). Conocidas las tasas de estas enzimas de los perros de nuestro Bioterio (Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia) en condiciones normales, es

decir sin ninguna droga y bajo la acción del Pentobarbital sódico I.V. (6), quedan ahora como próximo paso, el de saber cuáles eran las colinesterasas, tanto en machos como en hembras, bajo la acción de un fosforado orgánico, en este caso el DDVP, naturalmente con el perro anestesiado (2). Dada las circunstancias de que entre el momento de la aplicación del tóxico y la toma de la muestra de sangre, transcurría muy poco tiempo, no encontramos significancia estadística entre los dos sexos, hecho por el cual procesamos 30 animales (2). Como es lógico los pasos siguientes tenderían a determinar los índices enzimáticos con el perro bajo la acción de los fármacos utilizados en el tratamiento, así:

- a) Perros anestesiados (en número de 10) y luego tratados por vía venosa con difenhidramina a la dosis de 5 mg/Kg. de peso. (En este punto, naturalmente, no hemos intoxicado aún el perro).
- b) Perros anestesiados (10 ejemplares), intoxicados con DDVP intraperitoneal y tratados con difenhidramina I.V.

Nuestra metodología de trabajo habría de continuar con la comparación para obtener la significancia, entre las distintas "medias" de las colinesterasas de los perros bajo la acción de los varios fármacos así:

- 1) Perros normales (2)

- 2) Perros bajo anestesia con pentobarbital sódico I.V. (2).
- 3) Perros bajo anestesia con pentobarbital sódico I.V. y difenhidramina I.V.

(Compararlas contra las de los numerales anteriores).

- 4) Perros bajo anestesia con pentobarbital sódico I.V. intoxicados con DDVP (2).
- 5) Perros anestesiados con pentobarbital sódico, intoxicados con DDVP y tratados con difenhidramina.

Para cada una de estas comparaciones utilizamos el estadístico de "Student" para obtener el P y además sacamos "la media", la desviación standard, el error standard y los intervalos de confianza para unos márgenes de seguridad del 95o/o (7). Estos mismos procedimientos estadísticos fueron utilizados al comparar los parámetros principales obtenidos en el polígrafo, vale decir la presión arterial media y la frecuencia cardíaca.

Los complejos electrocardiográficos fueron estudiados en forma exhaustiva (9). La sintomatología clínica médica-veterinaria fue consignada paso a paso. Los aspectos clínicos humanos podrán observarse en los cuadros correspondientes a 56 historias de pacientes tratados principalmente con difenhidramina.

III. RESULTADOS

a. En la clínica humana:

Se estudiaron 56 historias en las cuales se buscó el mayor número de signos y síntomas posibles y sobre cuyos resultados comentamos:

- 1) *Presión arterial:* dos razones nos impidieron obtenerla en todos los casos; la necesidad de concentrar nuestros recursos en la administración rápida de la medicación y la falta ocasional de instrumental apropiado.
- 2) *Frecuencia cardíaca:* varió entre 32 y 200 pulsaciones por minuto; anotamos con mayor frecuencia la tendencia taquicárdica.
- 3) *Respiración:* registramos muy pocos casos y éstos variaron entre 4 y 60 respiraciones por minuto.
- 4) *Sialorrea:* fue el signo clínico predominante al examen del paciente. En 53 de los 56 casos estudiados, estuvo presente, es decir en un 94.64o/o.
- 5) *Estertores:* se encontraron en 49 casos o sea en un 87.50o/o.
- 6) *Disnea:* se halló muy marcada en 35 casos, o sea en el 62.50o/o de los casos.
- 7) *Diarrea, vómito y micción:* fueron tan constantes estos síntomas que los médicos que elaboraban la historia, prácticamente los tenían por seguros y pocas veces los anotaron en élla; inclusive pudimos constatar con relativa frecuencia la característica "diarrea mal oliente".
- 8) *E.E.G.:* tuvimos grandes dificultades para realizar estos estudios con miras a comprobar alteraciones encontradas con distintos tóxicos, por otros autores, tales como Holmes (10); sólo logramos obtener estudio E.E. G. en 4 pacientes y en ninguno de ellos nos fue informado por el neurólogo anomalía alguna, como en efecto nadie ha encontrado hasta ahora.
- 9) *Conciencia:* un alto porcentaje ingresó al servicio con pérdidas de la conciencia, alteración que se registró en 32 casos, o sea en el 57.54o/o del total.
- 10) *Convulsiones:* en nuestra revisión existió sólo un caso con ellas 1.79o/o de los casos.
- 11) *Púpila:* predominó la existencia de miosis en 33 casos o sea en el 58.92o/o; en 17 encontramos midriasis (30.35o/o); este fenómeno lo hallábamos en los pacientes que consultaban precozmente o en los pacientes en estado avanzado de intoxicación en los cuales era evidente la midriasis paralítica.

| DATOS PERSONALES | | | | SIGNOS Y SINTOMAS | | | | | | | | | | | DATOS DE LABORATORIO | | | TERAPEUTICAS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------|--------------|--------|-------------------|--------|----------|---------------------|--------------------------|----------|----------------|--------|-----------|---------|--------|----------------------|----------|------------|--------------|------------|-----------|-----------------|-------------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|-----------------|--------|-------------|-----------------|--------|-------------|-----------------|--------|-------------|-----------------|--------|------------------|-------|
| | | | | S. C. V. | | | S. R. | | | T. G. I. G. U. | | S. N. C. | | | S. N. P. | | | SANGRE | GASTRI-CO. | ORINA | DIFENHIDRAMINA. | ATROPINA. | OXIMAS | AMINO-PRES. | | | | | | | | | | | | | | | |
| INICIALES DEL NOMBRE DEL PACIENTE | HISTORIA No. | Edad en Años | Sexo | PRESION ARTERIAL | | E. C. G. | Frecuencia Cardíaca | Frecuencia Respiratoria. | Amplitud | Estertores | Disnea | Sialorrea | Diarrea | Vómito | Micción | E. E. G. | Conciencia | Convulsiones | Miosis | Hipotonía | Fasciculaciones | Colinesterasas U. x ml. | Glicemia mg. % | Tóxico | Paranitrofenol | Mgms. / kg. | Número de dosis | | Mgms. / kg. | Número de dosis | | Mgms. / kg. | Número de dosis | | Mgms. / kg. | Número de dosis | | CAUSA DE SALIDA. | |
| Sistólica | Diastólica | Síst. | Diast. | Síst. | Diast. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Síst. | Diast. | | Síst. | Diast. | | Síst. | Diast. | | Síst. | Diast. | | Síst. |
| 31 JAC | 540870 | 5 | M | 17 | 90 | 80 | 100 | 24 | - | - | + | | | | | | | - | + | + | | 3 | | - | - | 2.8 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |
| 32 CMM | 541905 | 1.5 | M | 10 | | | | | + | + | + | + | | | | - | | + | - | + | | | | | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |
| 33 BER | 541956 | 10 | F | 24 | 140 | 120 | | | + | + | + | | | | | - | | - | + | + | + | 1 | | - | | 5 | 1 | 0.1 | 3 | 14 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | |
| 34 JFH | 543967 | 4 | M | 10 | | | | | + | + | + | | | | | - | | + | - | + | | 1 | | + | + | 5 | 1 | 0.2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |
| 35 LDM | 545971 | 3.5 | F | 11 | | | 160 | | + | + | + | | | | | - | | + | - | + | | 2.5 | | - | - | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |
| 36 FABR | 548977 | 2 | F | 8 | | | | | + | | + | | | | | - | | + | - | | | | | + | | 9.3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |
| 37 MLT | 552172 | 7 | M | 20 | 100 | 80 | 80 | | - | + | - | + | | | | - | | - | - | | | | | | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |
| 38 JYAR | 552568 | 1 | F | 8 | | | 120 | | | + | + | | | | | - | | - | + | + | | 2.5 | | - | - | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |
| 39 JAM | 553827 | 2 | M | 12 | | | 80 | 20 | + | | + | | | | | + | | + | - | + | | 1.5 | | | | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |
| 40 SSGP | 553893 | 1.5 | F | 13 | | | | | + | + | + | | | | | - | | + | - | + | | 2 | | + | + | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |

+ : POSITIVO
 - : NEGATIVO
 % : PORCENTAJE
 : NO SE INVESTIGO
 S : SALIDA
 M : MUERTE

| DATOS PERSONALES | | | | SIGNOS Y SINTOMAS | | | | | | | | | | | | | | DATOS DE LABORATORIO | | | TERAPEUTICAS | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------|--------------|------|-------------------|-----|-----|---------------------|--------------------------|----------|----------------|--------|-----------|----------|--------|---------|----------|------------|----------------------|----------|------------|--------------|-----------------|-------------------------|----------------|--------|----------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|------------------|---|
| | | | | S. C. V. | | | S. R. | | | T. G. I. C. U. | | | S. N. C. | | | S. N. P. | | | SANGRE | GASTRI-CO. | ORINA | DIFENHIDRAMINA. | | ATROPINA. | | OXIMAS | | ANTIPRES. | | | | | | | | |
| INICIALES DEL NOMBRE DEL PACIENTE | HISTORIA No. | Edad en Años | Sexo | PRESION ARTERIAL | | | Frecuencia Cardíaca | Frecuencia Respiratoria. | Amplitud | Estertores | Disnea | Siclorrea | Diarrea | Vómito | Micción | E.E.G. | Conciencia | Convulsiones | Migrañas | Miosis | Hipotonía | Fasciculaciones | Colinesterasas U. x ml. | Glicemia mg. % | Tóxico | Paranitrofenol | Mgms. / Kg. | Número de dosis | Mgms. / Kg. | Número de dosis | Mgms. / Kg. | Número de dosis | Mgms. / Kg. | Número de dosis | CAUSA DE SALIDA. | |
| Sistólica | Diastólica | E.C.G. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 31 JAC | 540870 | 5 | M | 17 | 90 | 80 | 100 | 24 | - | - | + | | | | | | | | - | + | + | 3 | | - | - | 2.8 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | |
| 32 CMM | 541905 | 1.5 | M | 10 | | | | | + | + | + | + | | | | - | | + | - | + | | | | | | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | |
| 33 BER | 541956 | 10 | F | 24 | 140 | 120 | | | + | + | + | | | | | - | | - | + | + | + | 1 | | - | | 5 | 1 | 0.1 | 3 | 14 | 2 | 0 | 0 | 0 | S | |
| 34 JFH | 543967 | 4 | M | 10 | | | | | + | + | + | | | | | - | | + | - | + | + | 1 | | + | + | 5 | 1 | 0.2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | |
| 35 LDM | 545971 | 3.5 | F | 11 | | | 160 | | + | + | + | | | | | - | | + | - | + | + | 2.5 | | - | - | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | |
| 36 FABR | 548977 | 2 | F | 8 | | | | | + | | + | | | | | - | | + | - | | | | | + | | 9.3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | |
| 37 MLT | 552172 | 7 | M | 20 | 100 | 80 | 80 | | - | + | - | + | | | | - | | - | - | - | | | | | | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | |
| 38 JYAR | 552568 | 1 | F | 8 | | | 120 | | | + | + | | | | | - | | - | + | + | | 2.5 | | - | - | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |
| 39 JAM | 553827 | 2 | M | 12 | | | 80 | 20 | + | | + | | | | | + | | + | - | + | | 1.5 | | - | - | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |
| 40 SSGP | 553893 | 1.5 | F | 13 | | | | | + | + | + | | | | | - | | + | - | + | + | 2 | | + | + | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |

+ : POSITIVO
 - : NEGATIVO
 % : PORCENTAJE
 : NO SE INVESTIGO
 S : SALIDA
 M : MUERTE

12) *Hipotonía:* dimos especial importancia para el diagnóstico diferencial a la presencia de este signo. En 41 casos (73.21o/o) encontramos hipotonía severa; en 14 casos (25o/o) los médicos no anotaron su presencia o ausencia y sólo en un caso se describió la existencia de tono muscular.

13) *Fasciculaciones:* este signo lo presentaron 17 pacientes o sea el 30.35o/o de los casos.

14) *Colinesterasas:* debido a que al iniciar nuestra investigación clínica, el laboratorio de la Universidad de Antioquia sólo estaba en capacidad de determinar Pseudo-colinesterasas, hicimos el estudio clínico utilizando este método.

15) *Glicemia:* en 4 casos en los cuales realizamos su estudio obtuvimos siempre aumento de los valores normales oscilando éstos entre 134 y 580 mgrs.

16) *Investigación del tóxico:* estudiamos la presencia del tóxico en jugo gástrico y en orina, buscando paranitrofenol y obtuvimos positividad en 25 casos (44.64o/o) bien en jugo gástrico, bien en orina o bien en ambos. Debemos aclarar que pueden existir resultados negativos debido a que únicamente buscábamos la presencia de paranitrofenol.

b. *En cuanto a la Fundamentación experimental:*

Empezaremos por razones de mayor comprensibilidad, por los signos y síntomas médico-veterinarios en el perro intoxicado con DDVP.

1o. A. *Sintomatología colinérgica.*

1) Salivación y secreciones

2) Miosis.

3) Micción.

4) Defecación.

5) Fasciculaciones musculares.

6) Convulsiones francas.

7) En ocasiones, midriasis.

Es lógico, que al instaurar el tratamiento aparecieron otros síntomas y signos así:

B. *Sintomatología adrenérgica:*

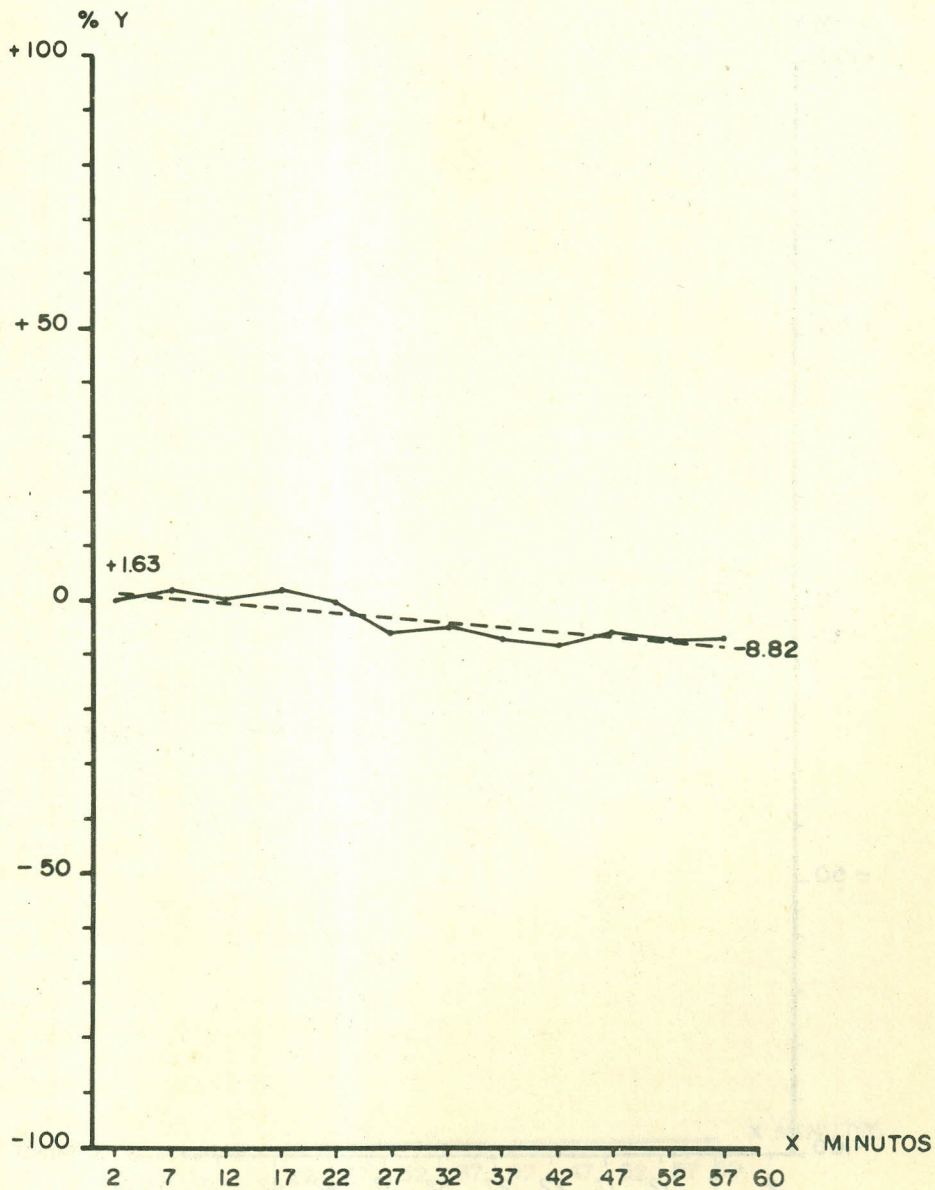
I) Midriasis.

II) Xerostomía (al hacer efecto el tratamiento).

III) Cambios pupilares (por las mismas razones).

2. En los cuadros Nros. 1,2,3 y 3A encontramos los resultados cuantificados de los índices de colinesterasas.

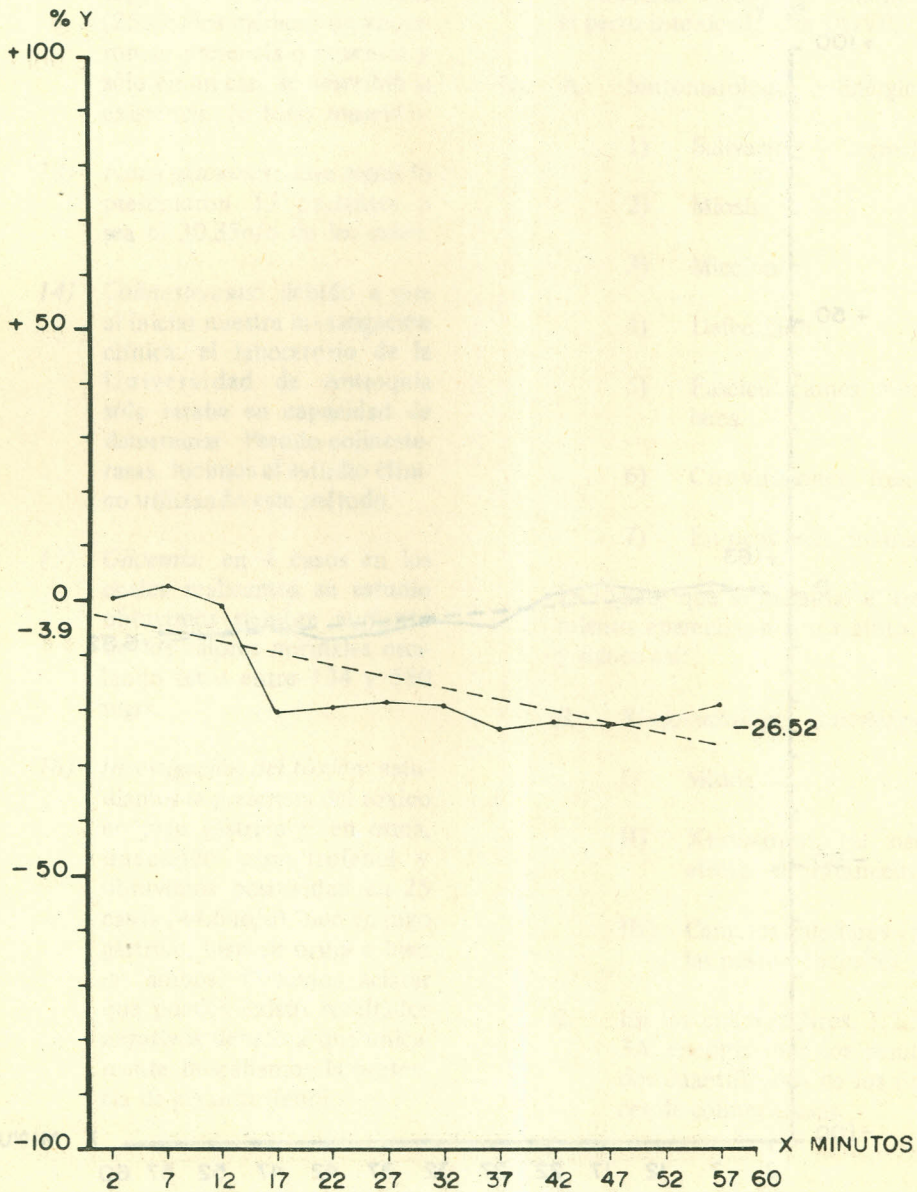
GRAFICA N° 1
FRECUENCIA CARDIACA
Anestesia + Difenhidramina



GRAFICA N° 1A

FRECUENCIA CARDIACA

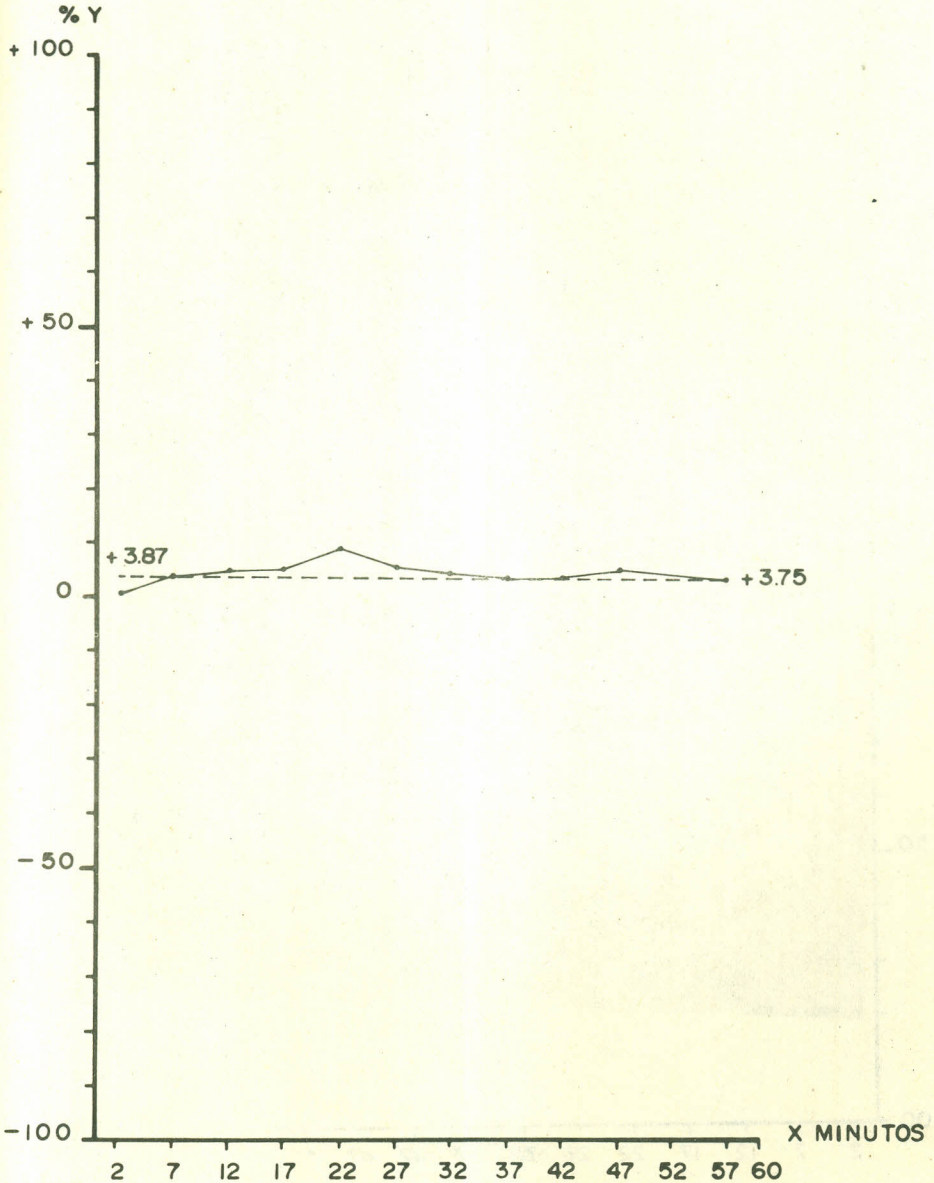
Anestesia + DDVP + Difenhidramina



GRAFICA Nº 2

PRESION ARTERIAL MEDIA

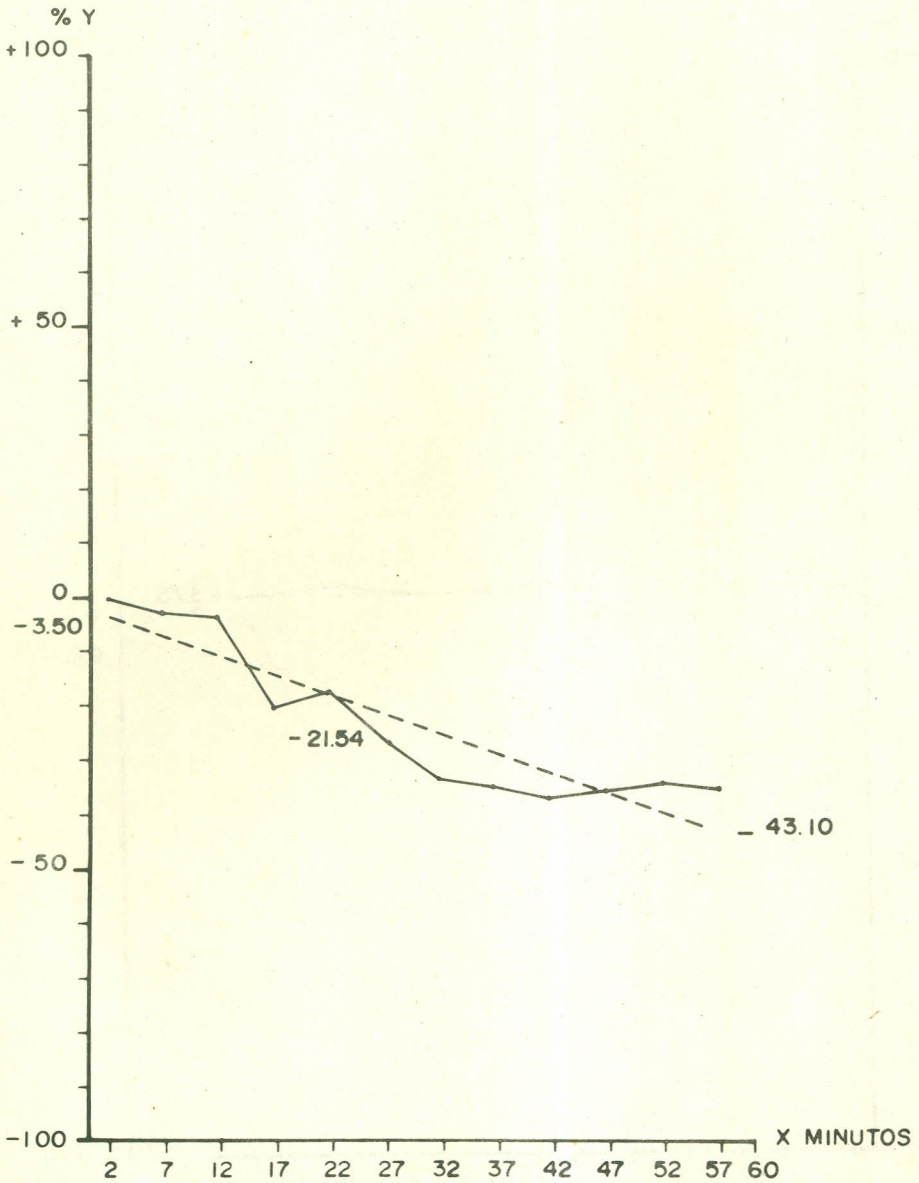
Anestesia + Difenhidramina

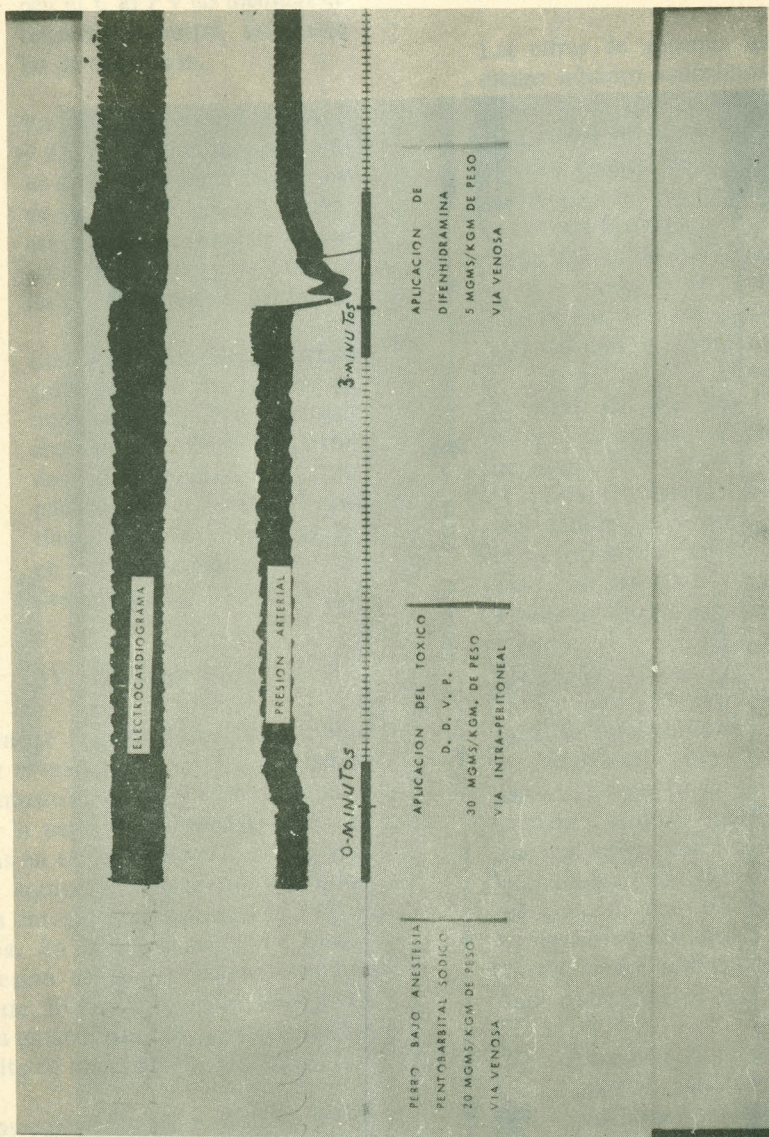


GRAFICA Nº 2A

PRESION ARTERIAL MEDIA

Anestesia + DDVP + Difenhidramina

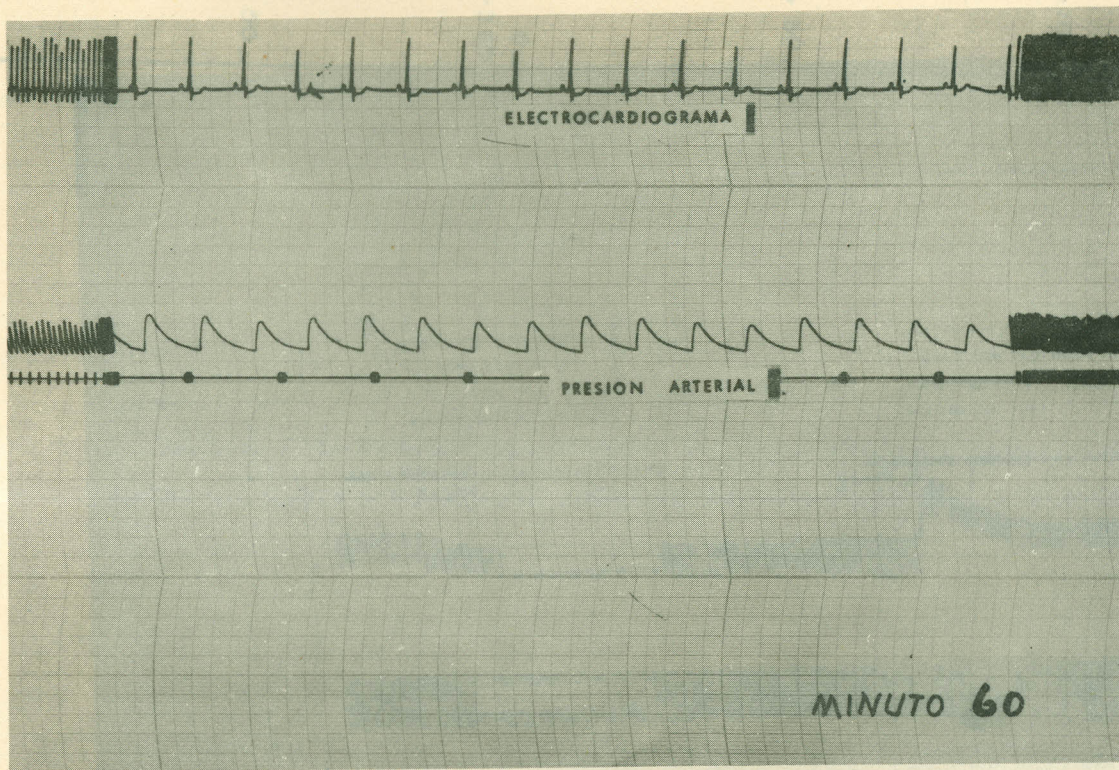




GRAFICA No. 3

ELECTROCARDIOGRAMA Y PRESION ARTERIAL

3 minutos iniciales



GRAFICA No. 3A

ELECTROCARDIOGRAMA Y PRESION ARTERIAL

60 minutos de observación

En los mismos cuadros aparecen el t, el P y las medidas de tendencia central, así como las de dispersión.

3. En los gráficos Nros. 1, 1A, 2 y 2A vemos el comportamiento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial media, así como su procesamiento estadístico (8), para obtener las rectas correspondientes.
4. Los complejos electrocardiográficos dan a entender en su mayoría (9) que por el ensanchamiento de P-QRS, ha habido una hiperpolarización, explicable por el exceso de acetilcolina, que a nivel cardíaco hiperpolariza en vez de despolarizar.

IV. DISCUSION

- a. Aunque nuestro deseo fue el obtener el mayor número de parámetros comparables a los que obtuviésemos en la parte experimental; deficiencias en el personal y en la dotación de equipo, hicieron que no todos los datos deseados fuesen conseguidos. En la averiguación de pulso, presión arterial, frecuencia respiratoria, ECG y EEG éstos son tal vez los parámetros más incompletos por falta de instrumental adecuado.

Las colinesterasas, estudiadas por el método del Merckotest, no proporcionan las medidas que como en el método experimental, hubiésemos querido obtener; sin embargo, creemos que ellas son un reflejo signifi-

cativo de los niveles de las enzimas reales.

Las cifras de glicemia que en tan escaso número realizamos dejan un interrogante que en investigaciones posteriores debemos aclarar, cuales son los niveles medios de estas cifras en los casos de pacientes intoxicados por fosforados orgánicos y la razón exacta de esa variación que a nuestro modo de ver, tiene relación directa con los cambios de frecuencia del pulso y de midriasis inicial.

A pesar de que nuestro estudio clínico es menos completo que el presentado por otros autores (10) estamos convencidos hasta la saciedad de que los resultados finales justifican la omisión de algunos datos, en gracias a la agilización y resultado finales exitosos del tratamiento.

- b. En cuanto a la parte experimental, si bien los resultados finales no concuerdan totalmente con el de otros investigadores (11), creemos que dentro de nuestras condiciones de trabajo y dado el rigorismo científico que aplicamos a todas nuestras actividades científicas, los nuestros concuerdan con los de los éxitos alcanzados en la clínica humana, tal como podrá apreciarse a medida que avancemos en esta "discusión".

- 1) Para corroborar lo dicho, tomamos como ejemplo la supervivencia: ésta fue de 27 minutos máximo en uno de los perros intoxicados con DDVP y de 6' mínima, con un promedio de 11.50 minutos 3.52 (12). En cambio, la

CUADRO Nº. 1

ALGUNOS VALORES DE LAS VARIABLES TRATADAS.

| Número de Perros | | \bar{X} ± σ | $SE\bar{X}$ | $2 SE\bar{X}$ | Márgenes de confiabilidad para un 95%. |
|------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------|---------------|--|
| 20 | Normales | 21.33 ± 6.67 | 1.52 | 3.04 | 24.37 - - - - - 18.29 |
| 30 | Anestesiados | 25.74 ± 7.92 | 1.44 | 2.88 | 28.62 - - - - - 22.86 |
| 30 | Anestesiados + D.D.V.P. | 21.53 ± 5.89 | 1.09 | 2.18 | 23.71 ± - - - - - 19.35 |
| 10 | Anestesiados + Difenhidramina | 26.47 ± 4.53 | 1.43 | 2.86 | 29.33 - - - - - 23.61 |

COLINESTERASAS ERITROCITICAS EN EL PERRO

CUADRO Nº. 2

| RESULTADOS DEL PROCESAMIENTO ESTADISTICO REALIZADO CON DISTINTOS FARMACOS. | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------------|----------------------|-------------|---------------|---------------------------------------|--------------------|-------|-------|-------|---|
| Número de Perros | | $\bar{X} \pm \sigma$ | $SE\bar{X}$ | $2 SE\bar{X}$ | Márgenes de confiabilidad para un 95% | Grados de Libertad | t | p | S. E. | |
| 20 | Normales Vs | 21.33 \pm 6.67 | 1.52 | 3.04 | 24.37 - - - 18.29 | 38 | 1.489 | > 0.1 | < 0.2 | - |
| 20 | Anestesiados | 24.97 \pm 8.52 | 1.82 | 3.79 | 28.76 - - - 21.18 | | | | | |
| 20 | Normales Vs | 21.33 \pm 6.67 | 1.52 | 3.04 | 24.37 - - - 18.29 | 38 | 0.063 | > 0.9 | | - |
| 20 | Anestesiados + D.D.V.P. | 21.53 \pm 5.89 | 1.09 | 2.18 | 23.71 - - - 19.35 | | | | | |
| 20 | Anestesiados Vs | 24.97 \pm 8.52 | 1.82 | 3.79 | 28.62 - - - 22.86 | 38 | 1.548 | > 0.1 | < 0.2 | - |
| 20 | Anestesiados + D.D.V.P. | 21.53 \pm 5.89 | 1.09 | 2.18 | 23.71 - - - 19.35 | | | | | |
| 10 | Anestesiados Vs | 28.30 \pm 4.43 | 1.40 | 2.80 | 31.10 - - - 25.50 | 18 | 1.264 | > 0.2 | < 0.3 | - |
| 10 | Anestesiados + Difenhidramina. | 26.47 \pm 4.53 | 1.43 | 2.86 | 29.33 - - - 23.40 | | | | | |

COLINESTERASAS ERITROCITICAS EN EL PERRO

supervivencia en nuestro presente estudio fue indefinida, no sólo en cuanto a la hora de trabajo en el polígrafo se refería (5), sino en cuanto a la posterioridad del lapso iniciado una vez terminada la hora de trabajo experimental, si una vez intoxicado con DDPV lo tratábamos con difenhidramina a la dosis, por nosotros propuesta. Con esto queremos decir que ninguno de nuestros animales murió después de intoxicado y tratado con el medicamento objeto de nuestro estudio.

Las muertes ocurridas en días posteriores se debieron a causas totalmente distintas.

- 2) La sintomatología colinérgica extremadamente manifiesta a los pocos minutos de haber inyectado al perro con DDVP intraperitoneal, paulatinamente va desapareciendo al instaurar el tratamiento con la difenhidramina (vuélvase sobre el acápite *b* en cuanto a la fundamentación experimental, numerales 1o. y I) hasta el extremo de aparecer en algunos casos una sintomatología de carácter difinitivamente adrenérgico, lo que por sí solo, nos habla de la bondad del tratamiento.
- 3) Con referencia a las colinesterasas remitimos a nuestros lectores hacia los cuadros

CUADRO Nº. 3
SIGNIFICANCIA ENTRE LAS COLINESTERASAS
ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

| Nº. de Perros | Grados de Libertad | t | p | S. E. |
|--|--------------------|-------|-----------|-------|
| 10 Anestesiados + D.D.V.P. Vs- | 18 | 2.370 | 0.02 0.05 | |
| 10 Anestesiados + D.D.V.P. + Difenhidramina | | | | |

PERROS ADULTOS SIN DISTINCION DE SEXO CON PENTOBARBITAL (20 mgs./Kg.), D.D.V.P. (30 mgs./Kg.)

Y DIFENHIDRAMINA (BENADRYL) (5 mgms./Kg.)

CUADRO Nº. 3A

| ANESTESIA MAS D.D.V.P. | | | | ANESTESIA MAS D.D.V.P. MAS DIFENHIDRAMINA | | | |
|------------------------------|-------|----------------------|-------------------------------|---|-------|----------------------|-------------------------------|
| Perro Nº. | X | X - \bar{X} | (X - \bar{X}) ² | Perro Nº. | X | X - \bar{X} | (X - \bar{X}) ² |
| 1 | 25.12 | 5.66 | 32.03 | 1 | 23.30 | 5.70 | 32.49 |
| 2 | 24.96 | 5.50 | 30.25 | 2 | 24.69 | 6.99 | 48.86 |
| 3 | 24.43 | 4.97 | 24.70 | 3 | 23.02 | 5.32 | 28.30 |
| 4 | 20.98 | 1.52 | 2.31 | 4 | 17.13 | 0.57 | 0.32 |
| 5 | 13.94 | 5.52 | 30.47 | 5 | 12.56 | 5.14 | 26.41 |
| 6 | 18.32 | 1.14 | 1.29 | 6 | 17.39 | 0.31 | 0.09 |
| 7 | 17.52 | 1.94 | 3.76 | 7 | 17.13 | 0.57 | 0.32 |
| 8 | 14.20 | 5.26 | 27.66 | 8 | 10.35 | 7.35 | 54.02 |
| 9 | 22.81 | 1.35 | 1.82 | 9 | 17.26 | 0.44 | 0.19 |
| 10 | 14.34 | 5.12 | 26.21 | 10 | 14.20 | 3.50 | 12.25 |
| : 194.62 | | | : 180.50 | : 177.03 | | | : 203.25 |
| \bar{X} : 19.46 | | SE \bar{X} : 1.41 | | \bar{X} : 17.70 | | SE \bar{X} : 1.58 | |
| σ : 4.47 | | 2SE \bar{X} : 2.82 | | σ : 4.75 | | 2SE \bar{X} : 3.16 | |
| X : 19.46 ± 4.47 | | 22.2816.64 | | \bar{X} : 17.70 ± 4.75 | | 20.8614.54 | |
| confiabilidad para un 95% | | | | confiabilidad para un 95% | | | |

Nros. 1, 2, 3 y 3A. Ellos hablan por sí solos, pero debemos hacer lagunas observaciones al respecto:

Cuadro No.1: Contiene únicamente informaciones estadísticas entresacadas de un trabajo anterior (2).

Cuadro Nro.2: Contiene también datos estadísticos tomados de la misma fuente (2). Pero es necesario hacer algunas glosas orientadas hacia la significancia estadística: para ninguna de las cuatro series procesadas existe ésta. Razones? . Creemos nosotros que se deba al poco tiempo transcurrido entre el momento de la aplicación del fármaco y la toma de la muestra de la sangre para el procesamiento de las colinesterasas (véase "Materiales y Métodos", en el subtítulo *Animales*). Porque procedimos de tal manera en la segunda serie "Normales" Vs. "Anestesiados + DDVP" donde debería encontrarse una diferencia significativa en el porcentaje de colinesterasas, (puesto que los organofosforados las disminuyen) (14), nuestros resultados no muestran una diferencia significativa entre las medias. Exactamente lo mismo ocurre con las series 3 y 4 "Anestesiado" Vs. Anestesiados + DDVP " y "Anestesiado" Vs. "Anestesiado + Difenhidramina". Efectivamente, luego de anestesiado el perro, se le in-

yecta intraperitonealmente el DDVP y al cabo de dos minutos se tomaba la muestra de sangre; ésto, creemos nosotros, fue precipitado, pues no había tiempo suficiente para que el tóxico se hubiera combinado con las enzimas. De igual manera se procedió con la difenhidramina.

Cuadro Nro.3: Contiene los resultados del procesamiento estadístico, el cual resultó significativo. Por esto mismo- y aunque no estemos en el capítulo "Materiales y Métodos" —debemos recalcar el modus operandi— con el fin de no confundirnos con respecto a las glosas hechas para los cuadros Nros. 1 y 2.

Conocidos los porcentajes de enzima en el perro anestesiado y luego intoxicado con DDVP se compararon contra los obtenidos del perro anestesiado e intoxicado, pero tratado (4 á 5 minutos más tarde se inició la administración) con difenhidramina I.V. a la dosis de 5 mgrms./kg.

- 4) Hagamos alusión ahora a dos de los parámetros en el polígrafo: la frecuencia cardíaca y la presión arterial media. En las gráficas 1 y 1A tenemos representada la primera; como es dable observar, en el perro anestesiado y luego inyectado con difenhidramina este parámetro tiende a descender, prácticamente a nor-

malizarse, pues ya sabemos por otros autores (5) que el pentobarbital sódico aumenta la frecuencia cardíaca y baja la presión arterial. Si seguimos la línea ininterrumpida (comportamiento durante una hora de trabajo,) veremos que aunque con fluctuaciones, tiende a la baja lo que es confirmado por la recta (línea interrumpida) obtenida por la ecuación de los mismos cuadros (15) con valores iniciales de + 1.63 y finales de -8.82. Si comparamos estos valores con los de la gráfica Nro. 1A (-3.90 y -26.52) donde está representado el mismo parámetro pero en el perro anestesiado e intoxicado, pero con tratamiento a base del antihistamínico por nosotros recomendado, veremos que la baja es más acentuada si analizamos únicamente la recta, pero que tiende a la recuperación si seguimos cuidadosamente la gráfica del comportamiento. $P < 0.001$.

Aunque estas líneas representan el parámetro investigado durante una hora de trabajo es bueno comparar sus valores con los del mismo cuando se trabajó sobre el perro anestesiado e intoxicado con DDVP en donde la supervivencia máxima fue de 27 minutos (12); hasta este valor de tiempo la frecuencia cardíaca representada por la recta tenía valores de -15.65 inicial y de -116.40 final (12, pág.90, cuadro No.

1), lo que confrontado con los valores (también hasta el minuto 27) obtenidos al administrar difenhidramina, nos da una significancia de $0.01 > P < 0.01$ para 12 grados de libertad, lo que dicho en otras palabras quiere decir que la frecuencia cardíaca no ha caído hasta porcentajes tan bajos como los que representan la muerte del animal en el trabajo anteriormente citado (12 pág.92). (Debe recordarse que todos estos datos se han convertido a o/o).

Si valoramos ahora las gráficas Nros. 2 y 2A (referentes a la presión arterial media) obviamente salta a la vista que en el perro anestesiado al cual se le inyecta la difenhidramina, este síntoma (16) se acentúa pues con anestesia y difenhidramina, los valores inicial y final son sensiblemente iguales, no así cuando damos difenhidramina en el animal intoxicado, donde los valores de la recta son de -3.50 inicial y de -43.10. $P < 0.001$. Es cierto que hay una caída apreciable de la presión arterial (los 3 medicamentos de por sí son hipotensores (12, pág.93,17,18), pero el animal se va recobrando no sólo por sus propios mecanismos de defensa, sino porque los antihistamínicos y éste en especial, tienen un efecto cocaínico (18) que contribuye a que con posterioridad la presión

arterial recupere sus valores normales automáticamente o por efecto de la potenciación que ejerce sobre el Levofed si se instala un tratamiento gota a gota con éste, como hemos tenido oportunidad de ponerlo en práctica algunos de nosotros (12. pág. 98).

Como lo dijimos para las gráficas anteriores es bueno comparar la presión arterial hasta el minuto 27 cuando el perro está intoxicado con DDVP,(12) caso en el cual los valores inicial y final de la recta, son de -12.43 y -115.03 respectivamente, con la del perro tratado (también hasta el minuto 27; repetimos esto porque hasta este plazo fue la máxima supervivencia en los perros no tratados).

De esta confrontación obtenemos una diferencia altamente significativa, pues para 12 grados de libertad $0.01 > P < 0.02$. Esto quiere decir, que con nuestro medicamento salvamos al perro de una baja tensional, tan grande, que le ocasionara la muerte como ocurrió en nuestras primeras investigaciones(12).

CONCLUSIONES:

De nuestros estudios clínicos en humanos y experimentales en perros se desprenden las siguientes:

1o. Si analizamos la parte realizada en seres humanos, por lo demás la más

importante, no tenemos más remedio que reconfirmar nuestras aseveraciones hechas la primera en una comunicación preliminar enviada al I Congreso Latinoamericano de Toxicología reunido en Bogotá en 1969 y la segunda en un artículo publicado en Antioquia Médica (1), de que la difenhidramina (Benadryl (R)) es un artídoto eficaz contra las intoxicaciones por fosforados orgánicos. El porcentaje de mortalidad en las historias que presentamos ahora sobre las analizadas hace cuatro años muestran un éxito del 98.23o/o; este es un argumento inobjetable, que nadie podrá refutar.

2o. También es una serie publicada por nosotros de pacientes atendidos en el mismo servicio entre 1966 y 1969 en la que totalizamos 65 casos de niños intoxicados con Folidol y tratados con Atropina y reactivadores (la cual es comparable a la nueva serie), tuvimos una mortalidad del 8.2o/o frente a la de pacientes tratados con difenhidramina en la cual la mortalidad es del 1.77o/o (19), lo que confirma aún más las ventajas de la nueva medicación.

3o. La experimentación animal, al igual que la asistencia clínica con el medicamento por nosotros propuesto, arroja los mismos resultados, pues si analizamos éstos, veremos:

- a) Supervivencia: indefinida, cuando con el perro intoxicado la máxima es de 27 minutos.
- b) La sintomatología colinérgica paulatinamente va desapare-

ciendo por efectos del tratamiento y llega inclusive en algunos casos a convertirse en una sintomatología adrenérgica, lo que habla de la bondad de la terapia.

- c) Las colinesterasas altamente rebajadas por efectos del tóxico muestran una diferencia altamente significativa con la tasa de ellas una vez administrada la droga (cuadro No. 3).
- 4o. La frecuencia cardíaca es preservada de que caiga a valores porcentuales incompatibles con la vida, al tratar el perro intoxicado con DDVP, con nuestro procedimiento..
- 5o. La presión arterial, al igual que el parámetro anterior, es protegida de caer hasta valores de -115.03 en el perro intoxicado con DDVP, valor encontrado en el animal que

sobrevivió hasta el máximo o sea 27 minutos sin tratamiento.

Por todo lo dicho, y apoyados ya no solamente en nuestra experiencia clínica sino ampliamente fundamentados en la investigación animal podemos, como efectivamente lo hacemos, pregonar que la difenhidramina (Benadryl (R)) puede entrar a formar parte del arsenal terapéutico de que se dispone en la actualidad para luchar contra las intoxicaciones por fosforados orgánicos.

SYNOPSIS

The clinical and experimental studies here present, confirm the efectivity of Difenhidramine (Benadryl (R)) in the treatment of organophosphorus poisoning - Further studies including diferent aspects on this subject will be published.

Dirección de los Autores:

APARTADO AEREO 5661

Medellín-Colombia, S.A.

Los autores se permiten dejar constancia de sus más rendidos agradecimientos para la Casa Sandoz Colombiana Ltda., por su contribución financiera, la que hizo posible la realización de ésta y otras investigaciones que serán publicadas más adelante. Así mismo por la donación de algunas de las drogas utilizadas en ellas.

REFERENCIAS

1. Valencia, de la Torre Carlos, Córdoba P. Darío, et al: "Nuevo Metodo para el tratamiento de las Intoxicaciones por Fosforados Orgánicos con Difenhidramina". Antioquia Médica, Vol. 20 No.5, 1970, p.p. 249 - 256.
2. Isaza, Cadavid, Jairo García J., Silvia, Córdoba, P. Darío et al: "Efecto protector de algunas aminos, frente a distintos tóxicos. Determinación de colinesterasas eritrocíticas en el perro". Boletín informativo del Colegio de Médicos Veterinarios y Zootecnistas de Antioquia (Colveza), Vol. 1o. No. 10.p.p. 1972.
3. Michel. H.O: "An electrometric method for the determinations of red blood cells and plasma cholinesterase activity". J. Lab. & Clin. Med., 34: 1564 - 1568. 1949.

4. Markowitz, J., Archibald, J., et al: "Cirugía Experimental y Fisiología Quirúrgica". Edit. Interamericana.- S.A. Méjico. 1967. Quinta Edición.- Capítulo sobre Cirugía Vascular. p.p. 384 - 411.
5. García J., Silvia, Isaza, Cadavid, Jairo: "Xylocaína y Procaína. Estudio comparativo de su toxicidad".- Temas Odontológicos. Vol. XI, No. 104, 1971. p.p. 203 - 216.
6. Isaza, Cadavid, Jairo, García, J., Silvia: "Respuesta del perro intoxicado con Xylocaína intraperitoneal al tratamiento con Dipiridamol I.V. "Antioquia Médica, Vol. 21 No. 7, 1971, p.p. 593-610.
7. Isaza, Cadavid, Jairo, García, J. Silvia: "Manual de estadística aplicada a la investigación Biológica". Mimeografiado, 1o. edición 1969. p.p. 4-43-A 13.
8. Murray, Spiegel: "Statististics". Shaun Publishing Company Co.- New York, 1961. p.p. 69-73.
9. Martínez, U. Humberto: Comunicación personal. 1972.
10. Holmes, Joseph, H.: "Organophosphorus insecticides in Colorado" Archives of Enviromental Health. Vol.9, October 1964, p.p. 445-453.
11. Cuadros, B. Dante O.: "Valoración del clorhidrato de difenhidramina en la Intoxicación experimental por parathion. "Tesis de grado para optar al título de Bachiller en Medicina". Universidad Nacional de Trujillo.- Trujillo-Perú 1970.
12. Isaza, C. Jairo, García J. Silvia, et al: "Estudio experimental sobre el efecto protector del dipiridamol frente a distintos tóxicos.-II) Fosforados orgánicos".-Antioquia Médica Vol. 21 No.2, 1971.- p.p.87-101.
13. Isaza, C. Jairo, García, J. Silvia.: "Banco de Datos Biológicos". Centro de Información Toxicológica de la Facultad de Medicina, de la Universidad de Antioquia. Tarjetas, 1970 - 1972.
14. Hayes, W.J., Jr. et al: "Exposure to organic phosphorus Sprays and ocurrence of selected symptoms". Pub Health rep. 72. 787-793.1957.
15. Hernández de Shelly, R.: "La estadística aplicada a las Ciencias Biológicas". 2a. ed. Caracas-Edit. Grafos, C.A., 1959-Capítulo promedios.p.p. 275 - 329.
16. Salvat Editores: "Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas". Décima edición.- Salvat editores, S.A., Barcelona, 1968 pág.1002.
17. Goodman, Lous S., Gilman Alfred: " The Pharmacological Basis of Therapeutics".- Fourth edition.- 1970. Pág. 106- The MacMillan Company. New York, New York.
18. Goth, Andres: "Medical Pharmacology". Fith edition. The C. V. Mosby Company. Saint Louis, 1970, p. p. 178-184.
19. Córdoba Palacio Darío, Echeverri Echeverri Jairo, Heredia de Córdoba Elsa, Mantilla Plata Bernardo.: "Estudio clínico- epidemiológico y Toxicológico de las intoxicaciones atendidas en el Hospital de Medellín. Antioquia Médica Vol.22 No.4 Pág 359 - 397. 1972

INFECCION DE SUPERFICIES QUEMADAS: I ASPECTOS BACTERIOLOGICOS Y EPIDEMIOLOGICOS

(*) Federico Díaz G.

(**) Lilian Alvarez G.

(***) Bernardo Ochoa A.

RESUMEN

Se estudiaron 235 niños, hospitalizados en la Unidad de Quemados del Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario de Medellín y, mediante cultivos seriados, se determinaron los principales microorganismos presentados en sus lesiones, a saber: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes* y los grupos *Klebsiella-Enterobacter* y Alcalígenes.

Fueron dilucidados algunos aspectos epidemiológicos pertinentes, principalmente la tasa mensual de infección y, en relación con ella, la aparición esporádica de elevaciones considerables en la frecuencia de aislamiento de ciertas bacterias.

Así mismo, se analizó la relación entre la tasa de infección por *P.aeruginosa* y *S. aureus* y variables tales como la extensión y el grado de la quemadura y la duración de la estadía hospitalaria.

Mediante la realización de cultivos, tanto ambientales como del personal, se trató de puntualizar algunas fuentes y mecanismos de diseminación de los microorganismos en el Servicio.

Se plantea la necesidad de utilizar métodos de tipificación de las cepas de diversos microorganismos con el fin de poder vigilar la aparición de brotes epidémicos.

La pérdida de la integridad de la piel, así como de los tejidos subyacentes, que una quemadura conlleva, hace que las superficies quemadas sean fácilmente colonizables por bacterias; la infección subsiguiente puede agravar el cuadro clínico del paciente causando un mayor compromiso de su estado general (1) o permitiendo el desarrollo de una septicemia (2); así mismo, prolonga la estadía hospitalaria (1, 3, 4) ya que: a) convierte quemaduras de

grosor parcial en lesiones de grosor total (2); b) daña los tejidos más profundos que fueran expuestos por la quemadura (4); c) Dificulta el prendimiento de los injertos (1,4) y d) trastorna la reepitelialización (5). Aún hoy, con los antibióticos y desinfectantes disponibles, no parece posible el impedir que una quemadura sea colonizada por bacterias; el problema terapéutico se concreta, entonces, a tratar de que la proliferación bacteriana se mantenga al mínimo de tal modo que la sepsis

(*) Profesor Asociado, Depto. Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

(**) Técnica del Laboratorio de Bacteriología.

(***) Profesor, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

no se extienda y no ocurra invasión sistémica (6,7); la fuente de las bacterias infectantes puede ser múltiple, a saber: la propia flora del paciente, la de quienes lo rodean y la del ambiente (5); de tales sitios provienen los principales microorganismos incriminados en la sepsis de la quemadura, entre ellos *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Clostridium sp.*, (6) *Klebsiella-Enterobacter* y *Providencia sp.* (8,9).

El estudio que a continuación se presenta tuvo como finalidad evaluar la importancia relativa de diferentes bacterias como colonizadoras de las lesiones de los niños quemados atendidos en la correspondiente Unidad del Hospital Infantil de Medellín, así como también precisar algunos rasgos epidemiológicos de tal colonización.

MATERIALES Y METODOS.

a) Pacientes:

Durante el período del trabajo (julio de 1970 a diciembre de 1971) se estudiaron todos los niños admitidos a la Unidad de Quemados y que estaban siendo sometidos al método de tratamiento con compresas empapadas en una solución de Nitrato de Plata al 0.50/o (10); cada paciente fué seguido con un cultivo semanal durante toda su estadía excepto en aquéllos lapsos en que, por la reciente colocación de un injerto, la zona estaba vendada.

b) Cultivos de las quemaduras:

Se tomaron frotando la superficie con un escobillón hemedecido en caldo nutritivo (*) estéril; la toma de la muestra tenía lugar en la mañana, inmediatamente después de remover los vendajes aplicados la noche anterior y antes de bañar al paciente; el frotis se realizaba en la zona de aspecto más purulento.

c) Cultivos del ambiente:

Fueron obtenidos por uno de los siguientes procedimientos: 1) Frotis de las superficies (piso, paredes, muebles, lavamanos, baño) con escobillón empapado en solución salina estéril. 2) Exposición al ambiente de cajas con diversos medios de cultivo, por períodos variables de tiempo.

d) Cultivos de las manos del personal:

También se emplearon dos métodos para su obtención, a saber: 1) Frotis con escobillón empapado en solución salina estéril. 2) Aplicación directa de los dedos a la superficie de los medios de cultivo.

Tanto para el proceso de las muestras de los pacientes como para las ambientales y del personal se utilizaron técnicas bacteriológicas corrientes (11) resumidas a continuación: siembra de agar sangre (**) preparado con sangre de conejo al 7.50/o, agar Eosina Azul de Metileno (**) y agar Nutritivo (**) adi-

(*) Nutrient Broth, Difco Laboratories, Detroit, Michigan, U.S.A.

(**) Blood Agar Base, Eosin Methylene Blue, Nutrient Agar, Difco Laboratories.

cionado con Cloruro de Sodio a una concentración del 7.5o/o; las colonias compatibles con Estafilococo fueron sometidas a la coagulasa; aquéllas sugestivas de ser Estreptococos fueron estudiadas en cuanto al tipo de hemólisis y, en caso de ser beta hemolíticas, se probó su sensibilidad a la bacitracina; en cuando a las colonias de bacilos gram negativos se identificaron mediante pruebas bioquímicas en los medios de triple azúcar hierro (*) y citrato (*) y estudio de su movilidad.

En el caso de muestras ambientales y de las manos del personal se utilizó tanto el método anterior como la siembra previa en un caldo de enriquecimiento (*) a base de infusión de cerebro y corazón, con transferencia, 24 horas después, a los mismos tres medios de aislamientos arriba mencionados.

RESULTADOS

Se estudiaron 235 niños, los cuales fueron distribuidos según la extensión y el grado de la quemadura (Cuadros Nos. 1 y 2). Se observa el predominio de las lesiones de II grado (86.8o/o) y de las extensiones menores del 20.0o/o de la superficie corporal (66.3o/o).

El período de seguimiento fué variable, así: 78 pacientes (33.2o/o) pudieron ser estudiados en una sola oportunidad ya que su estadía en el hospital fué muy corta; 47 más (20.0o/o) lo fueron en dos ocasiones diferentes y a los 110 restantes (46.8o/o) se les practicaron tres o más cultivos con intervalos de una semana.

(*) Triple Sugar Iron, Urea Agar Base, Simmons Citrate Agar y Brain Heart Infusion Broth: todos de Difco Laboratories, Detroit, Michigan, U.S.A.

El *Staphylococcus aureus* estuvo presente en uno u otro momento de la evolución en 196 de los 235 niños (83.4o/o); la *Pseudomonas aeruginosa* en 85 (36.1o/o); el grupo Klebsiella-Enterobacter en 64 (27.2o/o); la *Escherichia coli* en 30 (12.7o/o); el grupo Alcalígenes en 29 (12.3o/o) y el *Streptococcus pyogenes* en 30 (12.7o/o). Obviamente estos datos indican que hubo casos de colonización mixta por varios microorganismos.

En los 235 niños se llevaron a cabo 696 cultivos (promedio 3 por paciente) obteniéndose un total de 929 aislamientos bacterianos; el Cuadro No.3 ilustra la frecuencia de los diversos microorganismos; predominó el *Staphylococcus aureus* (55.9o/o), seguido por la *Pseudomonas aeruginosa* (15.2o/o); con frecuencias menores se hallaron bacterias de los grupos Klebsiella-Enterobacter (9.1o/o) y Alcalígenes (4.1o/o) y las especies *Escherichia coli* (4.2o/o) y *Streptococcus pyogenes* (6.8o/o); otros microorganismos, a saber: *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus sp.*, *Cándida sp.*; *Citrobacter freundii*, *Hemophilus hemolyticus*, *Streptococcus faecalis* y *Pseudomonas maltophilia*, estuvieron presentes con frecuencias menores.

La detección de los microorganismos fué, con frecuencia, un fenómeno intermitente como lo ilustran los dos ejemplos resumidos en el Cuadro No.4.

Al considerar la relación entre el grado de la quemadura y la frecuencia de aislamiento del *S.aureus* y la *P.aeruginosa* no se halló ningún cambio significativo (Cuadro No.5); en contraste, la extensión de la lesión sí jugó un papel importante

CUADRO No.1**DISTRIBUCION DE 235 NIÑOS SEGUN EL GRADO DE LA QUEMADURA**

| GRADO | No. de NIÑOS | o/o |
|----------------|--------------|-------|
| II | 204 | 86.8 |
| II y III ó III | 27 | 11.4 |
| Sin dato | 4 | 1.7 |
| TOTAL | 235 | 100.0 |

CUADRO No.2**DISTRIBUCION DE 235 NIÑOS SEGUN LA EXTENSION DE
LA QUEMADURA**

| EXTENSION | No. de NIÑOS | o/o |
|-------------------|--------------|-------|
| Menor del 20o/o | 156 | 56.3 |
| 21.0o/o a 30.0o/o | 51 | 21.7 |
| 31.0o/o ó más | 20 | 8.5 |
| Sin dato | 8 | 3.4 |
| TOTAL | 235 | 100.0 |

CUADRO No.3

DISCRIMINACION DE 929 BACTERIAS AISLADAS A PARTIR DE 696

CULTIVOS DE QUEMADURAS

| BACTERIA | CULTIVOS CON : | |
|-----------------------------|----------------|-------|
| | No. | o/o |
| Staphylococcus aureus | 519 | 55.9 |
| Pseudomonas aeruginosa | 141 | 15.2 |
| Klebsiella-Enterobacter | 85 | 9.1 |
| Escherichia coli | 39 | 4.2 |
| Alcaligenes (*) | 38 | 4.1 |
| Streptococcus pyogenes (**) | 64 | 6.8 |
| Otros microorganismos (***) | 43 | 4.6 |
| TOTAL | 929 | 100.0 |

(*) Esta designación abarca varios géneros bacterianos: Achromobacter, Flavobacterium, otras Pseudomonas, Mima.

(**) Estreptococo beta hemolítico grupo A.

(***) Proteus sp., Staphylococcus epidermidis, Streptococcus faecalis, Cándida sp., Corynebacterium sp., Haemophylos hemolyticus, Citrobacter freundii, Pseudomonas maltophilia.

CUADRO No.4

PRESENCIA INTERMITENTE DE BACTERIAS EN LA QUEMADURA

| PACIENTES | | No. 1 (R.S.) | No. 2 (E.S.) |
|---------------------------------|----|---|---|
| RESULTADOS DE LOS CULTIVOS | | | |
| S E M A N A S | 1 | S. aureus P. aeruginosa Klebsiella-Enterobacter | S. aureus Klebsiella-Enterobacter |
| | 2 | P. aeruginosa Alcalígenes | P. aeruginosa Cándida sp. |
| | 3 | Alcalígenes | S. aureus P. aeruginosa |
| | 4 | S. aureus P. aeruginosa | S. aureus P. aeruginosa S. pyogenes |
| | 5 | S. aureus S. pyogenes | S. pyogenes P. aeruginosa |
| | 6 | S. aureus Proteus sp. | S. aureus P. aeruginosa S. pyogenes |
| | 7 | S. aureus S. pyogenes P. aeruginosa | S. aureus S. pyogenes |
| | 8 | S. pyogenes | S. aureus |
| | 9 | S. aureus S. pyogenes | S. aureus S. pyogenes |
| | 10 | S. aureus | |

CUADRO No.5

FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE *S. aureus* y *P. aeruginosa*
DE ACUERDO AL GRADO DE LA QUEMADURA.

| GRADO | NUMERO DE CA- SOS | FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE: | | | |
|-------------------|-------------------------|-------------------------------|------|----------------------|-------|
| | | <i>S. aureus</i> | | <i>P. aeruginosa</i> | |
| | | No. | o/o | No. | o/o |
| II | 204 | 172 | 84.3 | 72 | 35.2 |
| II y III ó III | 27 | 23 | 85.1 | 9 | 33.3 |
| Sin dato | 4 | 1 | 25.0 | 4 | 100.0 |
| TOTAL | 235 | 196 | 83.4 | 85 | 36.1 |

CUADRO No.6

FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE *S.aureus* y *P. aeruginosa* DE ACUERDO
A LA EXTENSION DE LA QUEMADURA

| EXTENSION | NUMERO DE CA- SOS | FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE: | | | |
|-------------------|-------------------------|-------------------------------|-------|----------------------|--------|
| | | <i>S. aureus</i> | | <i>P. aeruginosa</i> | |
| | | No. | o/o | No. | o/o |
| Menor del 20.0o/o | 156 | 126 | 80.1 | 42 | 26.9 |
| Mayor del 21.0o/o | 71 | 67 | 94.4* | 40 | 56.3** |
| Sin dato | 8 | 3 | 37.5 | 3 | 37.5 |
| TOTAL | 235 | 196 | 83.4 | 85 | 36.1 |

(*) P menor de 0.003
(**) P menor de 0.00001

(Cuadro No.6) ya que la frecuencia de aislamiento de estos dos microorganismos fué significativamente más elevada (P menor de 0.003 para *S.aureus* y menor de 0.00001 para *Paeruginosa*) en las quemaduras que abarcaban más del 21.0o/o de la superficie corporal que en las de menor extensión.

De los 696 cultivos practicados, 340 (48.8o/o) revelaron una sola bacteria, 260 (37.3o/o) mostraron la presencia simultánea de 2 ó más microorganismos y 96 (13.8o/o) no revelaron crecimiento bacteriano. Las combinaciones de microorganismos más frecuentemente observadas (Cuadro No.7) fueron la de *Staphylococcus aureus* con 1) *Pseudomonas aeruginosa* (30.3o/o), 2) *Escherichia coli* ó *Klebsiella-Enterobacter* (18.9o/o) y 3) *Streptococcus pyogenes* (18.9o/o).

Para los siguientes microorganismos: *S.aureus*, *S. pyogenes* y el grupo *Klebsiella-Enterobacter*, se analizó la variación en la frecuencia de aislamiento entre el primer cultivo y los obtenidos ulteriormente; el Cuadro No. 8 demuestra que tal frecuencia aumentó significativamente en la segunda semana y ulteriores para el *S.aureus* (82.7o/o vs. 58.7o/o en la primera semana, P menor de 0.00001) y el *S.pyogenes* (11.9o/o vs. 3.8o/o en la primera semana, P. menor de 0.00001); no así para el grupo *Klebsiella-Enterobacter* que no sufrió modificaciones significativas (10.6o/o vs. 15.3o/o en la primera semana).

La frecuencia de aislamiento de *P. aeruginosa* fué analizada por separado en la primera, la segunda y las ulteriores semanas; el Cuadro No.9 revela que hubo un aumento significativo en la segunda sema-

na en relación con la primera (33.5o/o vs.18.7o/o en la primera semana, P. menor de 0.0006) y una disminución, también significativa (a 14.5o/o, P. menor de 0.00001), a partir de la tercera semana.

Se calculó la frecuencia mensual de aislamiento para *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pyogenes* y los correspondientes resultados se resumen en el gráfico No.1. Puede notarse que el *S.aureus* fué aislado con frecuencias persistentes altas, fluctuantes entre 50.0o/o y 90.0o/o; para *P.aeruginosa* la frecuencia de aislamiento fué más errática aunque la mayor parte del tiempo se mantuvo por debajo del 30.0o/o; en cuanto al *S. pyogenes* se demostró en menos del 10.0o/o de los cultivos durante los primeros 12 meses del seguimiento, así como en los meses 16 y 17; la frecuencia de aislamiento de la *P. aeruginosa* y del *S.pyogenes* experimentó una elevación transitoria pero considerable en los meses séptimo y décimo tercero respectivamente.

Un análisis más minucioso de esta elevación en el caso de la *P.aeruginosa* (Gráfico No.2) muestra que la frecuencia de colonización que era del 10.0o/o en la semana 21 (sexto mes) se elevó rápidamente llegando al máximo (55.5o/o de positividad en las semanas 24 y 25 para luego disminuir a niveles más bajos hacia las semanas 28 a 30 (octavo mes).

Un análisis similar se llevó a cabo con el *S.pyogenes* descomponiendo el período comprendido entre el duodécimoséptimo meses de seguimiento; el Gráfico No.2 muestra que la frecuencia de colonización, que había sido inferior al 10.0o/o a través de los 11 primeros meses (Gráfico No.1) y nula en el duodécimo (semana 45

CUADRO No.7

COMBINACIONES DE MICROORGANISMOS HALLADAS EN 260 CULTIVOS
DE AREAS QUEMADAS

| COMBINACION | No. Cultivos | o/o |
|--|--------------|-------|
| Staphylococcus aureus más Pseudomonas aeruginosa | 79 | 30.3 |
| Staphylococcus aureus más Escherichia coli ó Klebsiella-Enterobacter | 49 | 18.9 |
| Staphylococcus aureus más Streptococcus pyogenes* | 49 | 18.9 |
| Staphylococcus aureus más Pseudomonas aeruginosa más E. coli ó Klebsiella-Enterobacter | 26 | 10.0 |
| Otras combinaciones | 57 | 21.9 |
| TOTAL | 260 | 100.0 |

(*) Estreptococo beta hemolítico grupo A.

CUADRO No.8

FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE DIVERSAS BACTERIAS DE ACUERDO AL
MOMENTO DE EFECTUAR EL CULTIVO

| BACTERIA | POSITIVIDAD EN : | | | | | | TOTAL | o/o |
|-------------------------|------------------|-------|------|---------------------|-------|--------|---------|------|
| | 1a. Semana | | | 2a. semana y ulter. | | | | |
| | Posi- tivos | Total | o/o | Posi- tivos | Total | o/o | | |
| Staphylococcus aureus | 138 | 235 | 58.7 | 381 | 461 | 82.7* | 519/696 | 74.6 |
| Streptococcus pyogenes | 9 | 235 | 3.8 | 55 | 461 | 11.9** | 64/696 | 9.2 |
| Klebsiella-Enterobacter | 36 | 235 | 15.3 | 49 | 461 | 10.6 | 85/696 | 12.2 |

(*) P menor de 0.00001

(**) P menor de 0.00001

CUADRO No.9

FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE *P. aeruginosa* DE ACUERDO
AL MOMENTO DE EFECTUAR EL CULTIVO

| BACTERIA | POSITIVIDAD EN : | | | | | | | | | TO- TAL | o/o |
|---------------------------|------------------|------------|------|----------------|------------|------|---------------------|------------|------|-------------|------|
| | Primera Semana | | | Segunda Semana | | | 3a. semana y ulter. | | | | |
| | Posi- tivos | To- tal | o/o | Posi- tivos | To- tal | o/o | Posi- tivos | To- tal | o/o | | |
| Pseudomonas Aeruginosa | 44 | 235 | 18.7 | 53 | 158 | 33.5 | 44 | 303 | 14.5 | 141/ 696 | 20.2 |

P (de 1a. a 2a. semana) menor de 0.0006

P (de 2a. a ultteriores semanas) menor de 0.00001

CUADRO No.10

DISCRIMINACION DE 124 BACTERIAS AISLADAS A PARTIR DE 102 CULTIVOS

AMBIENTALES

| BACTERIA | CULTIVO | |
|---------------------------------------|---------|-------|
| | No. | o/o |
| Klebsiella-Enterobacter | 34 | 27.4 |
| Staphylococcus epidermidis | 33 | 26.6 |
| Corynebacterium sp. y Bacillus sp. | 19 | 15.3 |
| Escherichia coli | 18 | 14.5 |
| Alcaligenes | 14 | 11.3 |
| Staphylococcus aureus | 5 | 4.0 |
| Proteus sp. | 1 | 0.9 |
| TOTAL | 124 | 100.0 |

a 47) subió luego rápidamente alcanzando un pico (45.5o/o) en la semana 53 y otro en la 58 para descender a niveles bajos en las semanas 62 a 66 (meses 16 y 17).

En lo que concierne a los cultivos ambientales los resultados están resumidos en el Cuadro No. 10; los microorganismos más frecuentes fueron los del grupo Klebsiella-Enterobacter y el *Staphylococcus epidermidis*; menos comunes fueron el grupo Alcalígenes, las especies *Escherichia coli* y

Staphylococcus aureus y el género *Proteus*; no se demostró *P.aeruginosa* en los cultivos ambientales.

Los resultados de los cultivos de las manos del personal auxiliar de enfermería se resumen en el Cuadro No. 11; obsérvese que las bacterias cultivadas más frecuentemente fueron los *Staphylococcus epidermidis* y *aureus*; tampoco aquí se comprobó la *P. aeruginosa*.

BACTERIOLOGIA DE LAS QUEMADURAS SEGUN DIFERENTES AUTORES

| AUTOR Y REFERENCIA | MATERIALES EMPLEADOS | BACTERIAS Y % DE AISLAMIENTO | | | | | | | |
|--------------------------|---|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--|-------------------|
| | | STAPHYLO- COCCUS AUREUS | STREPTO- COCCUS PYOGENES | PSEUDOMO- NAS AERUGINOSA | ESCHERI- CHIA COLI | PROTEUS Y PROVIDENCIA | KLEBSIELLA ENTEROBACT. SERRATIA | STREPTOCOCCO NO HEMOLIT. Y ENTEROCOCCO | ALCALIGENES SR |
| DAVIS (12) | 865 CEPAS DE BACILOS GRAM NEGATIVOS AISLA- DOS DE SUPERFICIES QUEMADAS | N ⁽¹⁾ | N | N | 20.3 ⁽²⁾ | 41.7 | 29.0 | N | 0.6 |
| PICARD (4) | 229 MUESTRAS INICIALES | 60.7 | 14.8 ⁽³⁾ | 6.5 | 14.8 | 3.9 | 13.4 | 7.4 | — ⁽⁴⁾ |
| | 1.000 MUESTRAS DE SEGUIMIENTO | 39.3 | 8.5 ⁽³⁾ | 27.4 | 8.3 | 19.8 | 20.1 | 4.8 | 0.5 |
| MUNRO (19) | 206 CULTIVOS DE QUE- MADURAS | 86.4 | 35.9 | 31.1 | 12.6 | 11.6 | 8.2 | 20.4 | N |
| DIAZ (ESTE INFORME) | 929 AISLAMIENTOS EN 696 CULTIVOS | 55.9 | 6.8 | 15.2 | 4.2 | N | 9.1 | N | 4.1 |

(1) = NO INFORMADO

(4) NO DETECTADO EN EL CULTIVO

(2) = INCLUYE CITROBACTER FREUNDI Y ALKALESCENS - DISPAR

(3) = INFORMADO EN EL ARTICULO COMO "STREPTOCOCCUS"

halla que el 41.7o/o pertenecen a los géneros *Proteus* y *Providencia*, el 29.0o/o al grupo *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* y el 20.3o/o a la especie *Escherichia coli*. Por otra parte Picard(4), en un estudio de seguimiento comparable al presente, encuentra las siguientes tasas de positividad en 1.000 cultivos de superficies quemadas: *S.aureus*: 39.3o/o; *P. aeruginosa*, 27.4o/o; *Klebsiella-Enterobacter*: 20.1o/o y *Proteus sp.*: 19.8o/o; demuestra también este autor (Cuadro No.12) que la frecuencia de los bacilos gram negativos tiende, en general, a ser más alta en los cultivos de seguimiento que en los iniciales, en tanto que las del *S.aureus* y del *S. pyogenes* tienden a disminuir.

Sin incluir información cuantitativa, Brentano (8) anota que las bacterias predominantes en quemaduras extensas tratadas tardíamente con nitrato de plata son el *S.aureus*, el grupo *Klebsiella-Enterobacter* y la *P. aeruginosa*, llamando la atención hacia el hecho de que este último germen está prácticamente ausente si la quemadura es tratada precozmente con el mencionado fármaco.

Munro (19) encuentra frecuencias de positividad comparables a las de este estudio en lo que concierne a *S.aureus*, *P.aeruginosa* y el grupo *Klebsiella-Enterobacter*; pero es llamativo su hallazgo de una tasa de infección por *S.pyogenes* (35.9o/o) cuatro veces más alta que la demostrada por nosotros.

Está aceptado que a mayor intervalo entre quemadura e iniciación del tratamiento (nitrato de plata) más grande es la posibilidad de hallar *P.aeruginosa* o contaminación múltiple (8); el hecho de que un 37.3o/o de los cultivos practicados a nuestros pacientes revelaran flora mixta y

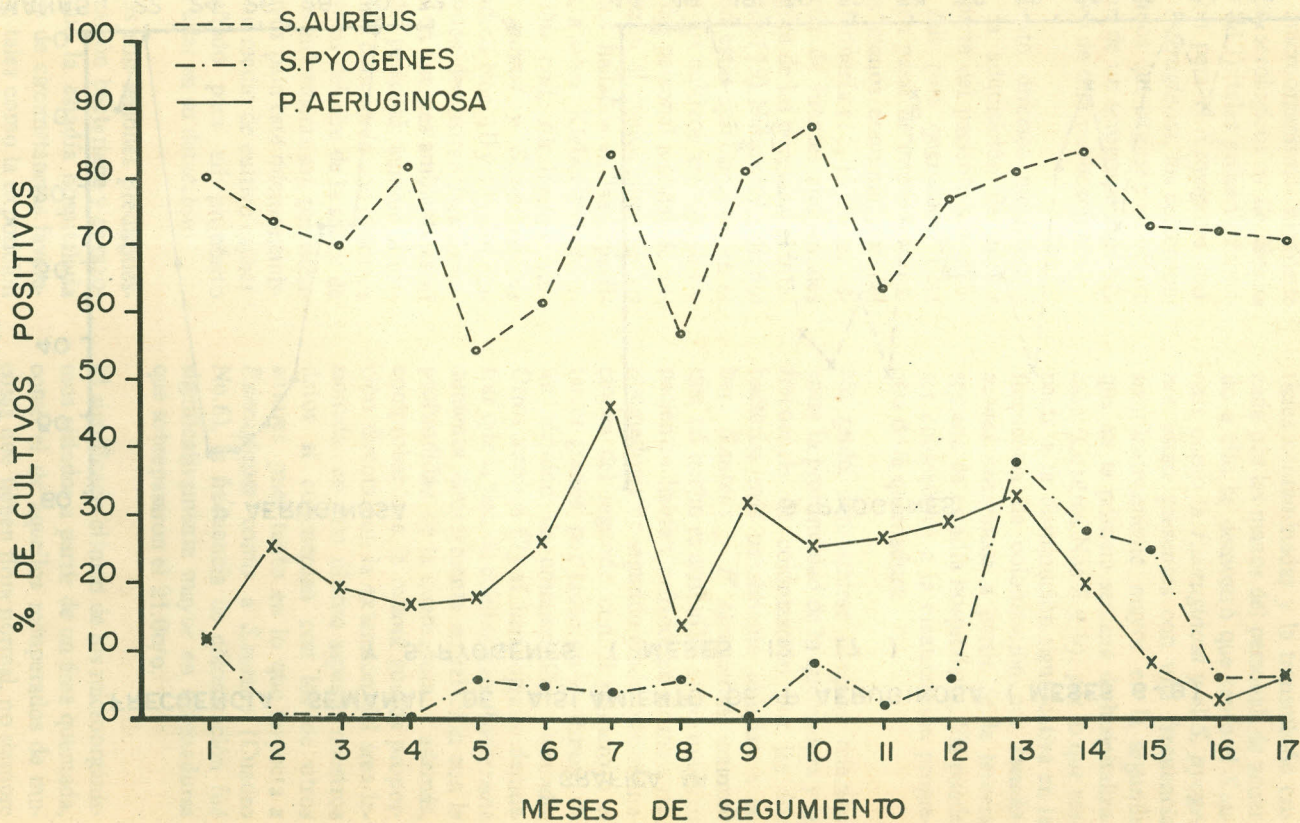
el hallazgo de *P. aeruginosa* en un 18.7o/o de los cultivos iniciales puede interpretarse como sugestivo de una consulta tardía. Esta interpretación está de acuerdo con los datos aportados por Cruickshan R. (citado por Mogens Thomson (7)) en el sentido de que las quemaduras, infectadas con un sólo microorganismo en el primer día, tendrían infección mixta hacia el final de la primera semana.

La presencia intermitente de microorganismos en la quemadura hallada en este trabajo, había sido ya demostrada (13) en estudios con la *P.aeruginosa*; la intermitencia podría atribuirse a una real pero transitoria desaparición, probablemente debida a la acción del nitrato de plata, seguida por recolonización ulterior.

Hay, sin embargo, una interpretación alternativa que pudiéramos ofrecer dadas las limitaciones del procedimiento recolección de muestras empleado en el presente estudio; bien pudo ocurrir que en un momento dado una bacteria no se hallara en el sitio cultivado y sí en otra porción de la quemadura o que estuviera ausente de la superficie y presente en las capas más profundas del área lesionada. Un sistema de muestreo múltiple de la zona quemada o el uso de alguno de los métodos bacteriológicos cuantitativos disponibles actualmente para las quemaduras (10,14,15), podrían vencer las limitaciones del cultivo puramente cualitativo y permitir una más fácil interpretación de los resultados.

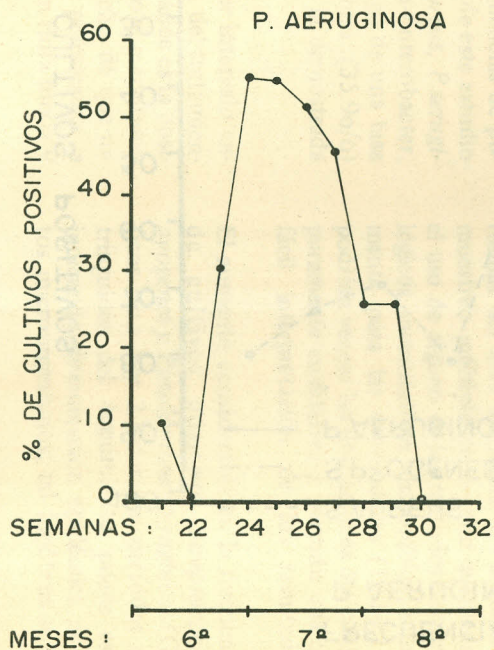
El aumento considerable en la frecuencia de cultivos positivos *Streptococcus pyogenes* y *Pseudomonas aeruginosa* (Gráficos No.s 1 y 2.) durante períodos restringidos del seguimiento puede estar indicando diseminación epidémica de estos microorganismos; tal hipótesis se po-

GRAFICA Nº1

FRECUENCIA MENSUAL DE AISLAMIENTO DE S.AUREUS,
P.AERUGINOSA Y S. PYOGENES EN UN SERVICIO DE
NIÑOS QUEMADOS

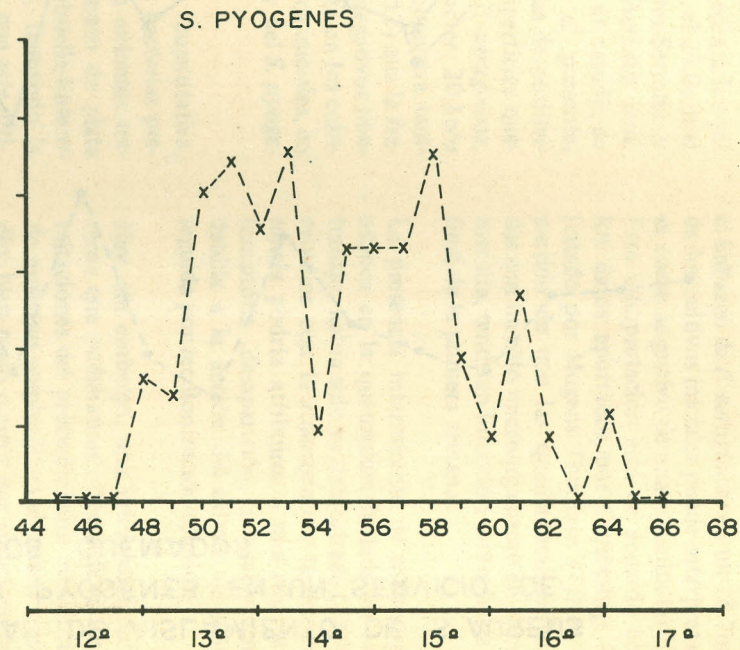
GRAFICA Nº 2

FRECUENCIA SEMANAL DE AISLAMIENTO DE P. AERUGINOSA (MESES 6-8)
Y S. PYOGENES (MESES 12 - 17)



//

//



dría corroborar clasificando los aislamientos de cada microorganismo mediante procedimientos serológicos o de alguna otra índole (11,13); tales procedimientos no se realizaron para el *S.pyogenes* aunque sí para la *P.aeruginosa*; los correspondientes resultados que sugieren en efecto la diseminación de un serogrupo específico, serán motivo de otra publicación.

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la adquisición de nuevas bacterias por parte del paciente hospitalizado en una sala para quemados: tales bacterias pueden pasar de uno a otro paciente por las manos contaminadas del personal de enfermería (16, 17), o ser adquiridas a partir de fuentes ambientales como los desagües de las pocetas y el interior de los baños (13). Nuestros resultados concuerdan con estas apreciaciones en el sentido de que los cultivos ambientales y de las manos del personal auxiliar de enfermería revelaron al menos cinco de los microorganismos hallados en las superficies quemadas, a saber: *Klebsiella-Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Alcalígenes*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* (Cuadros Nos. 10 y 11); sin embargo no pudimos demostrar *Pseudomonas aeruginosa* en fuentes ambientales ni en las manos del personal; aunque al menos un autor (13) concuerda con nosotros en que los cultivos del aire de la sala y de las manos de las enfermeras son persistentemente negativos para este microorganismo, el uso de un medio de cultivo específicamente diseñado para tal propósito (18), podría ayudar en su detección.

Las quemaduras son lesiones predispuestas a la colonización bacteriana y es razonable pensar que la estadía hospitalaria ofrece una serie de circunstancias favorables a la misma, tales como la exposición

a otros pacientes ya infectados y a superficies contaminadas y la transmisión cruzada por las manos del personal; de acuerdo a ello se demostró que tanto el *S.aureus* como la *P.aeruginosa* y el *S. pyogenes* están presentes con una frecuencia significativamente mayor en la segunda que en la primera semana de hospitalización (Cuadros Nos 8 y 9); por lo que respecta a la disminución significativa en la frecuencia de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* a partir de la tercera semana de estadía hospitalaria, ésta puede ser consecutiva a la cicatrización progresiva de la quemadura.

No pudo demostrarse ninguna relación entre la profundidad de la quemadura y la frecuencia de colonización por las dos bacterias más usualmente aisladas, a saber: *S.aureus* y *P. aeruginosa*; creemos que tal hecho es atribuible a que nuestros pacientes habían sufrido, en su mayoría, quemaduras de segundo grado o combinaciones del segundo con el primero o el tercer grados; por tanto no se dispuso de un término de comparación adecuado. Otros autores (7) sí han logrado demostrar que la tasa de colonización bacteriana aumenta directamente en relación con la profundidad de la quemadura, y además, comprobar que la misma guarda proporción directa con la extensión del área lesionada: en este último aspecto nuestros datos sí concuerdan con los de otros autores, pues tanto en lo que respecta a *P.aeruginosa* como a *S.aureus* (Cuadro No.6), la frecuencia de colonización fué significativamente mayor en quemaduras que sobrepasaron el 21.00/o.

El significado clínico de los microorganismos aislados a partir de un área quemada, como el de aquellos recuperados de mucosas que tienen flora normal, no siempre

es claro; en efecto puede tratarse de gérmenes que, simplemente, están colonizando de manera inofensiva las capas más superficiales a bien pueden estar ejerciendo una acción patógena definida mediante la invasión a las capas más profundas y la liberación de sus productos; una forma de ayudar a dirimir este dilema es mediante la determinación del nivel de anticuerpos específicos; tal enfoque ha sido ya utilizado en el estudio de situaciones diferentes a las quemaduras (20, 21,22) y bien pudiera aplicarse al caso de estas últimas.

SYNOPSIS.

A study was conducted in 235 children in a Burn Unit. In order to determine the bacteria responsible for colonization of the wound the patients were followed weekly with cultures and certain epidemiological aspects of such colonization were studied.

From a total of 696 cultures 929 bacterial isolates were obtained; *Staphylococcus aureus* represented 55.9o/o, *Pseudomonas aeruginosa* 15.2o/o, the Klebsiella-Enterobacter group. 9.1o/o; *Streptococcus pyogenes* 6.8o/o.; *Escherichia coli* 4.2o/o and Alcalígenes 4.1o/o.

The frequency of *S aureus*, *P. aeruginosa* and *S.pyogenes* colation was directly related to the length of hospital stay.

Extension, rather than depth of the wound, exerted direct influence of the recovery rate of *P. aeruginosa* and *S.aureus*.

One third of the cultures revealed the simultaneous presence of two or three microorganisms.

It is noteworthy that twice during the follow-up, a significant increase in the isolation of a given microorganism were noticed: *P.aeruginosa* was recovered from 55.0o/o of the cultures during weeks 24 and 25 and *S.pyogenes* was present in 45.0o/o of those performed at weeks 53 and 58. Serological typing of *S.pyogenes* isolates was not carried out and therefore the possibility that the increased frequency was due to epidemic dissemination of a serotype remains hypothetical. We did perform, however, serogrouping of *P.aeruginosa* and the results, to be published elsewhere, clearly suggest the epidemic spread of a specific serogroup.

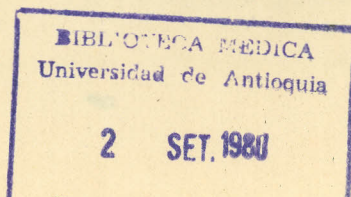
The authors believe that environment and personnel sources contributed to the dissemination of microorganisms in the Burn Unit.

AGRADECIMIENTO.

Por su permanente cooperación, a la señora Amparo Roldán de Taborda, Enfermera Jefe del Servicio de Niños Quemados y a las auxiliares de enfermería del mismo servicio; al Licenciado Luis Fernando Velásquez, por su colaboración en el trabajo de laboratorio y el señor Daniel Hoyos por el análisis estadístico de los datos.

REFERENCIAS

1. Thomsen, M. The Burns Unit in Copenhagen. V. The role of infection 1961-68. Materials, Methods and Definitions. Scand. J. Plast. Reconstruct. Surg. 4: 45, 1970.
2. Moncrief, J.A. Infection in the early postburn period. Surg. Gynec. Obst. 123: 837, 1966.
3. Thomsen, M. The Burns Unit in Copenhagen. VII Time of onset and duration of infection. Scand. J. Plast. Reconstruct. Surg. 4: 61, 1970.
4. Picard-Leroy, G. et. al. L'infection des brûlés. La presse medicale. 77: 1375, 1969.
5. Vilain, R. Le bacteriocycle infectieux de la brûlure: infection et surinfection. Thérapie 26: 339, 1971.
6. Barsky, A.J.; Kahn, S and Simon, B.E. Principles and practice of plastic surgery. 2a. Ed. New York, McGraw-Hill, 1964, pág.145 y 146.
7. Thomsen, M. The Burns Unit in Copenhagen. VI. Infection Rates. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 4: 53, 1970.
8. Brentano, L. et. al. Bacteriology of large human burns treated with silver nitrate. Arch. Surg. 93: 456, 1966.
9. Langohr, J.L. et. al. Bacteriologic study of burn wounds. A comparison of the bacterial flora of burn wounds of patients treated with sulfonamides or penicillin. Ann. Surg. 125: 452, 1947.
10. Polk, H.C. Treatment of severe burns with aqueous silver nitrate (0.5o/o). Ann. Surg. 164: 753, 1966.
11. Blair, J.E.,; Lennette, E.H.; Truant, J.P. Manual of clinical microbiology. Bethesda, Md., American Society for Microbiology, 1970.
12. Davis, B. et. al. Gram negative bacilli in burns. J. Clin. Path. 22: 634, 1969.
13. Edmons, P. et. al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in a Burns Hospital: Surveillance by a combined typing system. Appl. Microbiol. 24: 219, 1972.
14. Georgiade, N.G. et. al. A comparison of methods for the quantitation of bacteria in burn wounds. Am. J. Clin. Path. 53: 35, 1970.
15. Georgiade, N. et. al. The use of new potent tropical antibacterial agent for the control of infection in the burn wound. Plast. Reconstr. Surg. 39: 349, 1967.
16. Kouminos, S.D. et. al. Mode of transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in a burn unit and an intensive care unit in a general hospital. Appl. Microbiol. 23: 309, 1972.



17. Walker, K.A. et. al. Fecal carriage of *P. aeruginosa* in hospital patients. The Lancet II: 1331, 1966.
18. Hedberg, M. Acetamide agar medium selective for *Pseudomonas aeruginosa*. Appl. Microbiol. 17: 481, 1969.
19. Munro, I.R., et. al. An analysis of burns in children. Canad. Med. Ass. J. 97: 459, 1967.
20. Diaz, F.; Neter, E. *Pseudomonas aeruginosa*: serogroups and antibody response in patients with neoplastic diseases. Am. J. Med. Sci. 259: 340, 1970.
21. Díaz, F., et. al. Serogroups of *Pseudomonas aeruginosa* and the immune response of patients with cystic fibrosis. J. Inf. Dis. 121; 269, 1970.
22. Burns, M.W., et. al. Bacterial precipitins in serum of patients with cystic fibrosis. Lancet I: 270, 1968.

EL MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES URINARIAS DE LOS NIÑOS

*Dr. Jorge de la Cruz París **

*Dr. Santiago Jaramillo Betancourt ***

RESUMEN

Se administró suspensión de Monohidrato de Cefalexina a 20 niños con diagnóstico comprobado de infección urinaria ingresados a la Sala de Nefrología, del Departamento de Pediatría del Hospital Militar Central de Bogotá. Los resultados del tratamiento fueron satisfactorios lográndose la curación clínica con erradicación del patógeno urinario en 17 de los 20 pacientes. La aceptación y tolerancia de la droga fué óptima, no habiéndose observado reacciones secundarias distintas de un moderado y transitorio ascenso de las cifras de trasaminasas en algunos casos. Se considera que a la dosis de 50 mg.kilo/día durante 14 días la suspensión de Cefalexina es una droga muy bien tolerada y muy útil para el tratamiento de las infecciones urinarias de los niños.

INTRODUCCION:

El Monohidrato de Cefalexina es un nuevo antibiótico bactericida para administración oral, derivado de la Cefalosporina C. Su mecanismo de acción a nivel molecular se lleva a cabo interfiriendo la síntesis de la pared celular de las bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas, (1) (2).

Es rápidamente absorbido en el intestino delgado produciéndose concentraciones sanguíneas máximas en el curso de 1 hora después de su administración oral (3). Solo en pequeña cantidad se fija a las proteínas séricas y es excretado principalmente por vía renal mediante mecanismos de filtración glomerular y de secreción

tubular, encontrándose en la orina en forma activa del 75 al 100o/o de la dosis administrada (1) (4) (5) (6).

El tratamiento continuó en pacientes con función renal normal no produce acumulación del antibiótico, la que se presenta en aquellos con severa insuficiencia renal. Los estudios en animales y en seres humanos han demostrado muy poca toxicidad y escasa incidencia de reacciones secundarias, habiendo sido reportadas como las más frecuentes, trastornos gastrointestinales, reacciones alérgicas, eosinofilia, neutropenia y elevación de las trasaminasas (1) (4) (7) (8).

Las anteriores características unidas al hecho de su efectividad comprobada

* Jefe del Servicio de Medicina Infantil y de la Sala de Nefrología Pediátrica.
Carrera II No. 65-29, piso 2o. Bogotá, Colombia.

** Residente del Departamento de Pediatría.
Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

contra las bacterias que habitualmente ocasionan infecciones urinarias, ha hecho que se le considere como un medicamento útil en el tratamiento de ellas (1) (4) (9).

La experiencia con la suspensión del Monohidrato de Cefalexina en el tratamiento de las infecciones urinarias (IU) en los niños es limitada, por lo que se consideró de interés su empleo en un grupo de pacientes en edad pediátrica con miras a valorar su efectividad y su tolerancia.

MATERIAL Y METODOS

Para el presente estudio se tomaron 20 niños de edades comprendidas entre los 9 meses y los 10 años, 17 del sexo femenino y 3 del masculino, que ingresaron a la Sala de Nefrología del Departamento de Pediatría del Hospital Militar Central de Bogotá entre Junio y Noviembre de 1972 y que llenaron los requisitos previamente establecidos para ser considerados casos de IU.

Tales requisitos fueron los siguientes:

- a.- Cuadro Clínico compatible con el diagnóstico (cuadro infeccioso, alteraciones de la micción, trastornos digestivos, retardo pondoestatural, anorexia—pertenaz, enuresis etc.).
- b.- Alteraciones del sedimento urinario (proteinuria, leucocituria y/o bacteriuria) y
- c.- Estudio bacteriológico que mostrara cualquier número de bacterias en orina obtenida por punción suprapúbica de la vejiga. En los casos en

que no fuera posible practicar la punción suprapúbica, la presencia de más de 100.000 colonias por c.c. de un germen patógeno aislado en 3 urocultivos seriados de orina recogida asepticamente por micción espontánea.

De acuerdo con la intensidad de las manifestaciones clínicas y en forma arbitraria se clasificaron como leves 6 casos, como moderados 7 y como graves 7. Se consideraron agudos 12 pacientes que presentaron el primer episodio de IU y como crónicos 8 con historia clara de episodios anteriores.

La muestra de orina para estudio bacteriológico fué procesada inmediatamente después de obtenida, practicándose Coloración de Gram y sembrado en estrías con asa calibrada 0.01 c.c. de orina en Caja de Petri con Agar—Sangre y 0.5 c.c. en 5 c.c. de Tioglicolato. Después de incubación a 37 grados por 48 horas se procedió al recuento de colonias y a la identificación del germen. Se practicó prueba de sensibilidad con discos impregnados con 30 mcg de Cefalotina (Lilly).

Para el tratamiento se utilizó Suspensión de Monohidrato de Cefalexina a la dosis de 50 mg. kilo/día dividida en cuatro tomas cada seis horas antes de las comidas, durante un período de 14 días.

Se practicó control clínico periódico y control de Laboratorio 7 días después de terminado el tratamiento y posteriormente cada 6 se-

manas. Para la toma de orina de los controles se llenaron los mismos requisitos exigidos para la toma de la primera muestra.

El estudio de los pacientes se completó con una Urografía Excretora y en algunos con estudio urológico (Cistoscopia, Cistometría y Pielografía ascendente).

La valoración de los efectos secundarios atribuibles a la administración de la droga se hizo mediante control clínico y de Laboratorio.

El control clínico estuvo relacionado con la aparición de:

- a.- Trastornos gastrointestinales (vómito, diarrea, dolor abdominal) y
- b.- Reacciones alérgicas (urticaria, erupciones cutáneas, edema angioneurótico).

Desde el punto de vista de Laboratorio se practicaron los siguientes exámenes antes de iniciar el tratamiento y una vez finalizado este:

- a.- Biometría hemática.
- b.- Recuento de plaquetas.
- c.- Dosificación en unidades Karman de Trasaminasas glutámico-oxaloacética (SGOT) y Glutámico pirúvica (SGPT).

Finalmente se consideró que existía recaída cuando con las condiciones fijadas sobre recolección y número

de bacterias se aisló después de terminado con éxito el tratamiento, el mismo germen causante del cuadro inicial y reinfección cuando después de terminado el tratamiento se aisló un germen distinto del que originó el cuadro inicial.

RESULTADOS

En los cuadros No. 1 y 2 se resumen los hallazgos en el grupo de niños estudiados. La punción suprapúbica de la vejiga fué el método empleado para la toma inicial de orina en 18 de los 20 pacientes. En los dos restantes (casos 4 y 12) no fué posible la punción por falta de colaboración familiar, obteniéndose la orina por micción espontánea y practicándose urocultivo seriado.

Desde el punto de vista bacteriológico se encontró que en el total de casos estudiados la *Escherichia Coli* sin tipificar fué el único germen aislado como agente etiológico de la IU. En el caso No. 8 se aisló una *Escherichia Coli* resistente in vitro a la Cefalexina no obstante lo cual con la administración de la droga se logró su erradicación. En 19/20 casos se practicó Urografía excretora encontrándose alteraciones en 3 de ellos (casos No. 9, 17 y 18). En el caso No. 12 no se practicó estudio urográfico por falta de colaboración familiar. En 4 de los niños (casos No. 5, 8, 14 y 18) se hizo además estudio urológico completo que comprendió Cistoscopia, Cistografía y en algunos Cistometría y Pielografía ascendente.

Los resultados inmediatos del tratamiento fueron desde el punto de vista clínico la desaparición de la sintomatología en la totalidad de los pacientes y desde el punto de vista bacteriológico la erradica-

RESUMEN DE LOS CASOS TRATADOS CON MONOHIDRATO DE CEFALEXINA

| CASO Nº. | EDAD | Sexo | CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA IU | | GERMEN AISLADO | ESTUDIO RADIOLOGICO Y UROLOGICO | RESULTADO TERAPEUTICO BACT. | | RECAIDAS | TIEMPO DE CONTROL |
|----------|---------|------|-----------------------------------|------------|----------------|---|-----------------------------|-----------|----------|-------------------|
| | | | TIPO | INTENSIDAD | | | CLINICO | BACT. | | |
| 1 | 7 a. | F | Aguda | Grave | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 2 1/2 m. |
| 2 | 9 a. | F | Crónica | Moderada | E.Coli | Normal | S | Fracaso | - | - |
| 3 | 4 1/2 a | F | Crónica | Leve | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 2 1/2 m. |
| 4 | 17 m. | F | Crónica | Leve | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 4 m. |
| 5 | 3 a. | F | Crónica | Leve | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 1 1/2 m. |
| 6 | 7 a. | F | Crónica | Grave | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 1 1/2 m. |
| 7 | 6 1/2 a | F | Aguda | Leve | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 1 m. |
| 8 | 10 a. | M | Crónica | Grave | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 3 1/2 m. |
| 9 | 2 1/2 a | F | Aguda | Grave | E.Coli | Dilatación Calicial Derecha | S | E. del P. | No | 4 m. |
| 10 | 15 m. | M | Aguda | Grave | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 1 m. |
| 11 | 2 1/2 a | F | Aguda | Moderada | E.Coli | No se practicó | S | E. del P. | No | 1 m. |
| 12 | 9 m. | M | Aguda | Moderada | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 1 1/2 m. |
| 13 | 7 a. | F | Aguda | Moderada | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 2 m. |
| 14 | 4 a. | F | Aguda | Moderada | E.Coli | Normal | S | Fracaso | - | - |
| 15 | 5 a. | F | Aguda | Leve | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 1 m. |
| 16 | 3 1/2 a | F | Crónica | Moderada | E.Coli | Normal | S | E. del P. | 2 m. | 2 m. |
| 17 | 8 a. | F | Aguda | Leve | E.Coli | Dilatación y llenado Persistente de Uretes | S | E. del P. | 2 1/2 m | 2 1/2 m. |
| 18 | 5 a. | F | Crónica | Moderada | E.Coli | Pelvis bífida Der. Mal rotación Pielocalicial Derecha | S | Fracaso | - | - |
| 19 | 5 1/2 a | F | Aguda | Grave | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 1 m. |
| 20 | 2 a. | F | Aguda | Grave | E.Coli | Normal | S | E. del P. | No | 1 m. |

S: Satisfactorio

E. del P.: Eliminación del Patógeno.

CUADRO Nº. 2

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL MONOHDRATO DE CEFALEXINA

| CASO Nº. | Trastornos Digestivos | Reacciones Alergicas | EOSINOFILIA | Biametría | | Hematica | | TRASAMINASAS* | | RECUENTO DE PLAQUETAS | |
|----------|-----------------------|----------------------|-------------|-----------|---------|--------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | | | ANTES | DESPUES | ANTES | DESPUES | ANTES | DESPUES | ANTES | DESPUES |
| 1 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | - | - |
| 2 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | - | - |
| 3 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 4 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 5 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 6 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | 189.000xmm ³ | 500.000xmm ³ |
| 7 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 8 | No | No | No | N | N | SGOT:17 SGPT: 8 | SGOT:69 SGPT:125 | N | N | N | N |
| 9 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 10 | No | No | No | N | N | SGOT:63 SGPT:40 | SGOT:75 SGPT:92 | 112.000xmm ³ | 358.000xmm ³ | N | N |
| 11 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 12 | No | No | No | N | N | SGOT:36 | SGOT:50 | N | N | N | N |
| 13 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 14 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 15 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 16 | No | No | No | N | N | SGOT: 5 | SGOT:49 | N | N | N | N |
| 17 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 18 | No | No | No | N | N | SGOT:42 | SGOT:55 | 159.000xmm ³ | 385.000xmm ³ | N | N |
| 19 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | N | N |
| 20 | No | No | No | N | N | N | N | N | N | N | N |

(*) Normales SGOT: 4 - 40 U.K.
SGPT: 1 - 45 U.K.

N: Normal.

ción del patógeno en 17/20. Los casos 2, 14 y 18 se consideraron fracasos terapéuticos.

Las muestras de orina para el control una vez terminado el tratamiento con excepción del caso No. 16 fueron tomadas por punción suprapúbica de la vejiga.

El tiempo de control posterior al tratamiento osciló entre 1 mes y 4 meses y durante el se observó que dos de los niños presentaron una recaída de la IU (casos No. 16 y 17) a los 2 y 2 1/2 meses respectivamente. Con la administración de la droga no se observaron efectos secundarios referibles al aparato gastrointestinal, ni reacciones alérgicas, ni alteraciones del cuadro hemático. Sólo en 6 niños encontramos alteración de las Trasaminasas con cifras superiores a las consideradas como normales. En dos de ellos (casos No. 8 y 10) elevación moderada de las Trasaminasas Glutámico-oxaloacética y Glutámico-pirúvica y en cuatro (casos No. 12, 16, 18 y 20) ligero ascenso de la Glutámico-oxaloacética.

En tres pacientes (casos No. 6, 10 y 18) se observó un aumento significativo del número de plaquetas superior a 200.000 por mm³

COMENTARIOS

Consideramos que de los avances prácticos más importantes en el estudio de la IU han sido el establecimiento de normas rígidas para la toma de muestras de orina y la valoración adecuada de los métodos diagnósticos de Laboratorio, empleando un criterio de adición de datos que nos permite integrar con mayor certeza el diagnóstico y elimina al máximo las causas de error (10).

Los criterios previamente establecidos para la selección y toma de muestras de orina de los pacientes motivo de estudio, nos permiten asegurar que los casos estudiados corresponden a niños con IU comprobada, pudiéndose por ello valorar en forma adecuada los resultados obtenidos.

La punción suprapúbica de la vejiga que empleamos para la toma de orina de la mayoría de nuestros pacientes es un procedimiento que no ha mostrado peligros que limiten su práctica y que con la obtención de una sola muestra permite aclarar las dudas ocasionadas por contaminación y detectar infecciones con bajo número de bacterias, que pasarían desapercibidas empleando el criterio de recuento bacteriano en muestras obtenidas por micción espontánea (11) (12).

La práctica de urocultivos seriados tomando en lo posible la orina de la mitad de la micción, método que empleamos en algunos pacientes, aunque elimina al máximo las posibilidades de error, tiene en nuestro medio la limitación de su alto costo, por lo que nos permitimos recomendar la toma de muestras por punción suprapúbica como el mejor y más económico sistema para el estudio de niños con infección de las vías urinarias. El hecho de que en muestras obtenidas en óptimas condiciones de asepsia se halla aislado como único agente etiológico la *Escherichia* confirma una vez más que es este el germen responsable de la mayoría de las IU (13) (15) y nos permite insistir en que el hallazgo en la orina de pacientes sospechosos de IU de gérmenes distintos de la *E. Coli*, obliga a descartar en forma exhaustiva la posibilidad de contaminación.

La administración de Monohidrato de Cefalexina en un paciente con *Escherichia*

Coli resistente a él, logró la desaparición del patógeno urinario, lo cual nos recuerda las limitaciones que en la práctica tiene el antibiograma por el método de discos para juzgar sobre la efectividad de un antimicrobiano y la falta de correlación que existe entre los resultados de sensibilidad in vitro y la eficacia de la droga in vivo (14).

En tres de nuestros pacientes los estudios radiológicos y urológicos pusieron de presente la existencia de alteraciones del árbol urinario consistentes en dilatación calicial seguramente en relación con involucreción renal del proceso infeccioso y en dos de ellos malformación urológica obstructiva cuya existencia es factor muy importante para el curso y pronóstico de la IU, puesto que al perpetuar la infección facilita el avance progresivo de las lesiones y su evolución hacia la cronicidad. (15).

Los resultados terapéuticos inmediatos en nuestro estudio son muy satisfactorios habiéndose logrado la erradicación del patógeno urinario en 17 de los 20 casos, quedando así comprobada la utilidad de la suspensión de Monohidrato de Cefalexina en el tratamiento de las IU de los niños. Sin embargo el poco tiempo de observación de nuestros pacientes no permite sacar conclusiones definitivas en cuanto a curación se refiere por lo que posteriormente haremos una comunicación sobre los resultados a largo plazo en el grupo estudiado.

Solo en uno de los tres pacientes que no respondieron satisfactoriamente al tratamiento, la falla se explica por la existencia de malformaciones congénitas asociadas que son una de las causas más frecuentes del fracaso terapéutico en IU (15) (16).

Las recaídas están principalmente en relación con la presencia de uropatía obstructiva aunque otros factores pueden ocasionarlas. En uno de nuestros casos encontramos evidencia de obstrucción como responsable de recurrencia de la IU y en el otro vaginitis con abundante flujo vaginal que es una de las causas más frecuentes de Cistitis de repetición en niñas (15).

La aceptación y tolerancia de la Cefalexina fué óptima y vale la pena señalar la casi ausencia de reacciones secundarias, habiéndose encontrado solo en muy pocos casos aumento moderado de la cifra de las trasaminasas séricas, hallazgo que ya había sido señalado anteriormente y que parece estar relacionado con la administración de dosis superiores a 25 mg.kilo/día por períodos mayores de siete días (17).

La elevación de las trasaminasas fué transitoria y sin significado clínico.

En tres pacientes observamos elevación significativa en la cifra de plaquetas con regresión posterior a la normalidad, hecho que no hemos encontrado reportado como manifestación secundaria a la administración de Cefalexina y para el cual no tenemos ninguna explicación satisfactoria.

SYNOPSIS

Twenty children ranging from 9 months to 10 years of age (17 girls, 3 boys) were treated with 50 mg./kg./day of cefalexin monohydrate for 14 days. Twelve children had an acute UTI and 8 had chronic UTI. The severity was classified from moderate to severe.

All children were hospitalized in the Pediatric Department of Army Central Hos-

pital in Bogotá, Colombia. Physical examination, urinalysis, isolation of the microorganism (pathogenic *E. Coli* susceptible in vitro to cephalosporin) and cultures (100,000 or more organisms per ml.) were performed prior to therapy. Urine was obtained by bladder puncture in 18 children and midstream in 2 before, during and after therapy and examined immediately. Blood cytologic and chemistry studies as well as i.v. pyelography were performed in all patients. Additional UT radiologic evaluation or urologic procedures were performed when indicated. Three children showed UT organic alterations.

A satisfactory clinical response was obtained in all 20 patients. Only 3 failed to respond bacteriologically and relapsed to the same microorganism. Two of these 3 children had organic abnormalities

Side-effects were nil. There was a slight elevation of SGOT following therapy in 5 cases and platelet values in 3. These abnormalities returned to normal promptly after completion of therapy

The authors consider cefalexin monohydrate a very valuable and safe agent for the treatment of UTI in children.

REFERENCIAS:

- 1.- Información de los Archivos de los Lilly Research Laboratories.
2. GRIFFITH, R.S. and BLACK H.R.: Cephalexin: A New Antibiotic. *Med.*, 75: pp. 14, 1968.
3. PERKINS, R.L., CARLISE, H.N. and SASLAW, S.: Cephalexin Initial Laboratory and Clinical appraisal. *Clin. Res.*, 16: pp. 462, 1968.
4. OCLANDER, G.: Un nuevo Capítulo en Antibioticoterapia. Una Cefalosporina por Vía Oral. *El día Médico*, pp. 1.063-1.065, Junio, 1.970.
5. OCLANDER, G.: Tratamiento de las Infecciones Bacterianas con una Cefalosporina Oral. *Pren. Med. Argent.*, 58: pp. 207, 1.971.
6. OCLANDER, G.: Tratamiento con Monohidrato de Cefalexina en las Infecciones Bacterianas en Pediatría. *Pren. Med. Mex.* Año XXXV, No.9-10, 1970.
7. WELLES, J.S., FROMAN, R.O., GIBSON, W.R. OWEN, N.V. y ANDERSON, R.C.: Toxicology and Pharmacology of Cephalexin in Laboratory Animals. *Antimicrob. Agents Chemother.* pp. 489, 1968.
8. LEVISON, H.E., JOHNSON, W.D., THORHILL, T.S. y KAYE, D.: Clinical and in vitro evaluation of Cephalexin. *J.A.M.A.*, 209: pp. 1.331, 1969.
9. DE LA TORRE, J.A. FILLOY, L., MENDEZ, E., OLARTE, J. y TORREGROSA, L.: Tratamiento con Monohidrato de Cefalexina de las Infecciones de las Vías Urinarias en el Niño. *Therapia*, 2 (17): pp. 76. 1971.
10. DE LA CRUZ, J: Manejo de la Infección Urinaria en el Niño. *Trib. Med. de Col.* XXXIV, No. 12, 1.969.