

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.

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 No. 000957.

Tarifa Postal reducida No. 255 de la Administración Postal Nacional.

ANTIOQUIA MEDICA

Vol. 23 — Números 7—8 — 1973

c o n t e n i d o :

	Pág.
Editorial — La Medicatura Rural . A. R. C.	359
Hemorragia Feto—materna. Presentación de cuatro casos <i>Sigifredo Palacio R., Alberto Restrepo M., Germán Campuzano M.</i>	361
Colostomía — Cierre — Complicaciones <i>Dres. Hernán Ramírez A., Rigoberto Suárez M.,</i>	367
El Transparentado de Especímenes y Tinción de su Sistema Esquelético, su Utilidad en el Estudio de las Ciencias Biomédicas. <i>Dr. Gonzalo Estrada Cano</i>	381
Infección de Superficies Quemadas. II. Epidemiología de la Colonización por <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> <i>Dres. Federico Díaz, Lilibian Alvarez G., María C. Ortega C., Alvaro Uribe P., Bernardo Ochoa A.</i>	397
Sensibilidad "In Vitro" de 1.569 Cepas de Varios Géneros Bacterianos a la Cefazolina, Cefapirina y otros Antibióticos de uso Hospitalario. <i>Dres. Alvaro Urube P., Hugo Trujillo S., Sra. Ester L. de Vidal, Srta. Yolanda Mejía M.</i>	413
Síndrome Carcinoide. Hallazgos Clínicos y Patológicos en un Caso <i>Dr. Oscar Villegas N., Dr. Arturo Orrego M., Dr. Tulio Franco R., Dra. Clara Rodríguez H., Dr. Carlos Restrepo A., Dr. Diego Gaviria H.</i>	427

EDITORIAL

LA MEDICATURA RURAL

En alguna ocasión nos habíamos referido a la problemática de la Medicatura Rural y ello ha cobrado actualidad hoy, cuando en señal de protesta los médicos rurales de Antioquia se han comprometido en un movimiento huelguístico para lograr sus aspiraciones.

La Medicatura Rural fue creada en 1949 y desde entonces con algunas modificaciones, es requisito indispensable para la inscripción como médico ante las autoridades sanitarias y para adelantar estudios de post-gradó.

A lo largo de más de 20 años y a pesar de las vicisitudes e incidencias locales, los médicos al terminar el período de internado se han desplazado a las áreas rurales del país a prestar sus servicios y el balance que puede hacerse es ampliamente favorable, más para el pueblo en general que para el médico. Aunque éste al terminar esta etapa de su vida ha obtenido una serie de vivencias que enriquecen su sentido de responsabilidad y lo capacitan para luchar por un mejor estado del hombre colombiano. Pero en gran número de veces las aspiraciones de los médicos rurales de prestar un mejor y más adecuado servicio se han visto frustradas por la carencia de los más elementales medios de diagnóstico y tratamiento.

Desde la iniciación del programa tal queja ha sido presentada y aunque ha tratado de atenderse, lo cierto es que numerosos centros y puestos de salud carecen de lo más indispensable.

Lo anterior unido a la escasa remuneración a la carencia de alojamiento adecuado y a la falta de estímulos profesionales está atentando gravemente contra la estabilidad de un programa que constituye una de las mayores realizaciones en favor del pueblo.

Dentro de la estructuración del Sistema Nacional de Salud, el programa de la Medicatura Rural que debe prestarse en Puestos, Centros de Salud y Hospitales Municipales y Regionales, debe ocupar un sitio importante y por ello debe tratarse de poner los medios necesarios para que la asistencia sea adecuada y esos medios no son sólo equipo y dotación suficiente, sino además recursos para el bienestar de quienes prestan los servicios.

Pretender que se preste buena asistencia con médicos mal pagados, mal alojados y carentes de estímulo es una utopía; pues mientras no haya satisfacción en el trabajo no puede esperarse gran eficiencia.

Por lo demás, no creemos que la huelga y el paro sean instrumentos de profesionales y menos de médicos, así sean ellos empleados; entre otras razones porque quienes sufren el impacto de la falta de atención son los menos favorecidos de la fortuna y porque en lugar de elevar el nivel social del médico se contribuye a su mayor postración.

Esperamos que el justo criterio de las autoridades de salud de Antioquia y el buen sentido de los médicos rurales se imponga y puedan llegar a un acuerdo equitativo, teniendo en cuenta la salud y el bienestar de todos los asociados.

A. R. C.

HEMORRAGIA FETO-MATERNA

Presentación de cuatro casos

*Sigifredo Palacio R. **

*Alberto Restrepo M. ***

*Germán Campuzano M. ****

RESUMEN

Se presentan cuatro niños recién nacidos con severa anemia aguda por hemorragia de feto a madre a través de la placenta. La cantidad de sangre que pasó hacia la madre se demostró por medio de la técnica de Kleihauer. Todos los niños se recuperaron satisfactoriamente con las transfusiones que se les aplicaron.

Potter (1) en 1947 manifestó, que la inmunización de la madre Rh negativa se debía al paso de eritrocitos fetales Rh positivos a la circulación materna, a través de pequeñas rupturas de las vellosidades. Weiner (2) en 1948 expresó que la anemia neonatal se debía en algunos casos a hemorragia feto-materna. Wickster (3) en 1952 presentó un trabajo sobre shock posthemorrágico del recién nacido, reforzando así la hipótesis de Weiner. En 1954 Chown (4) por medio de la técnica de la aglutinación diferencial mostró eritrocitos fetales en la circulación de la madre, posteriormente Shiller, Gunson, Kirkman y colaboradores (5- 6- 7) tuvieron la oportunidad de presentar varios casos de ane-

mia del recién nacido ocasionada por sangría de feto a madre. En 1961 (8) Samet describió un caso de severa hemólisis intravascular en una paciente quien presentó marcada hemorragia transplacentaria con incompatibilidad A B O entre feto y madre. En 1966 Pasternak (9) habló del daño renal agudo por sangre incompatible del feto a la madre en masiva hemorragia transplacentaria.

El presente trabajo tiene por objeto el mostrar cuatro casos de anemia aguda en recién nacidos por hemorragia transplacentaria feto-materna.

* Jefe Banco de Sangre y Servicio de Hematología Clínica León XIII – Instituto Colombiano Seguros Sociales. Medellín – Colombia.

** Jefe Servicio de Hematología Depto. de Medicina Interna – Hospital Universitario San Vicente de Paúl – Medellín – Colombia.

*** Instructor Servicio de Hematología Depto. de Medicina Interna – Hospital Universitario San Vicente de Paúl – Medellín. – Colombia.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se verificó en la clínica León XIII del Instituto Colombiano de los Seguros Sociales de Medellín- Colombia. Se estudiaron cuatro niños que presentaron marcada anemia en el momento del nacimiento. A cada uno se le practicaron los siguientes exámenes: Hematocrito de Wintrobe, Hemoglobina por el método de la cianometahemoglobina, extendido de sangre periférica, electroforesis de hemoglobina por el método en gel de agar de Yakulis(10) prueba de Coombs directa, tiempo de coagulación de Lee White, tiempo de protrombina de Quick, fibrinogeno según Partfenjev, recuento de plaquetas, retracción del coagulo y fibrinolisin, además clasificación de grupo y Rh con antisueros de la casa Travenol y lo más importante, la demostración de las células fetales en la circulación de la madre por medio de la técnica de Kleihauer (11).

CASO No. 1:

A.R. No. historia 315643. niño recién nacido, producto de un cuarto embarazo, el cual evolucionó bien, el parto fué a término y espontáneo. La madre presentó hemorragia posparto y en la revisión uterina encontraron retención de cotiledones, los cuales se extrajeron. Peso del niño 3.500 gramos, talla 51 cms., fontanelas normales, sin viceromegalia, buena ventilación pulmonar, muy pálido, con cianosis peribucal y ungueal, hipotermico, taquicardico, inmediatamente se pasó una sonda de polietileno a través de la vena umbilical con el objeto de extraerle sangre para los analisis de laboratorio y además para inyectarle sangre. El estudio dió lo siguiente:

Hematocrito 20o/o, hemoglobina 5.8gr.o/o, anisocitosis +, macrocitosis +, policromatofilia +, eritroblastos 3o/o, tiempo de coagulación 7', tiempo de protrombina 13" = 85o/o, fibrinogeno 190 mg/o, fibrinolisin negativas, plaquetas 202.000 por mm³, retracción del coágulo normal, T.C.P.R. 98", prueba de Coombs directa negativa, electroforesis de hemoglobina normal, serología negativa. Niño grupo sanguíneo O, factor Rh positivo, madre grupo A, factor Rh positivo. El estudio para hemorragia feto materna mostró que este niño había sangrado hacia la madre en la cantidad de 200 cc (ver Fig. No.1). Recibió como tratamiento: oxígeno, calor, y dos transfusiones; la primera de 150 cc y la segunda de 80cc. Salió de la clínica al 5º día, con 11.2 de Hb, y clínicamente bien.

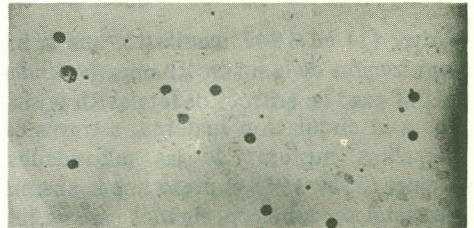


Figura No. 1.

Extendido de sangre materna, correspondiente al caso No. 1 (Técnica de Kleihauer). Las células rojas de la madre se ven difundidas, las fetales se destacan claramente.

CASO No. 2:

M.B. No. historia 298927. Niño correspondiente al 2o. embarazo el cual evolucionó satisfactoriamente. La madre recibió oxitócicos (pitosin) en suero dextrosado durante el trabajo del parto. Pesó 3.300 gramos, talla 50 cms., cordón umbilical normal. Niño muy pálido, decaído, con discreta hepatomegalia, buena venti-

lación pulmonar, con marcada taquicardia, fontanelas normales. Se le pasó sonda a través de la vena umbilical y luego se extrajo sangre cuyo análisis dió lo siguiente: Hematocrito 21, hemoglobina 6.2 gro/o, poiquilocitosis +, hipocromía +, policromatofilia +, eritroblastos 4o/o, tiempo de coagulación 9', tiempo de protrombina 14'' = 65o/o, fibrinogeno 168 mgo/o, fibrinolisinias negativas, plaquetas 260.000, retracción del coágulo normal, prueba de la protamina negativa, T.C.P.R. 118'', serología negativa, prueba de Coombs negativa, electroferosis de hemoglobina normal. El estudio para hemorragia feto materna por medio de la técnica de Kleihauer, mostró que este niño había sangrado hacia la madre en la cantidad de 177 cc de sangre. Niño grupo O factor Rh positivo, madre grupo O factor Rh negativo. Recibió dos transfusiones, la primera de 145 cc y la segunda de 60 cc con lo cual mejoró completamente.

CASO No.3:

R.M. Historia 55823. Corresponde al 16avo. embarazo, el parto fué normal. Niña de aspecto pálido, pesó 3.200 gramos, fontanela normotensa, buena ventilación pulmonar, ruidos cardiacos acelerados, sin viceromegalia, buen reflejo de Moro. Se le pasó sonda a través de vena umbilical, el estudio hematológico dió: Hematocrito 23, Hemoglobina 6.9 gro/o, eritroblastos 2o/o, Coombs negativo, electroforesis de hemoglobina normal, tiempo de coagulación 10', tiempo de protrombina 13'' = 85o/o, T.C.P.R. 121'', fibrinogeno 201 mgo/o, fibrinolisinias negativas, plaquetas 194.000, retracción del coágulo normal, protamina negativa. Por medio de la técnica de Kleihauer se encontró que el niño había sangrado hacia madre en la cantidad de 136 cc. Niño grupo O factor

Rh positivo, madre grupo O factor Rh positivo. Se le aplicó una transfusión de 130 cc. con lo cual mejoró completamente.

CASO No. 4:

J.P. No. Historia 37967. Niño correspondiente al sexto embarazo, el cual evolucionó satisfactoriamente, el parto fué normal. Pesó 3.300 gramos, talla 51 cms. A las 21 horas después de nacido fué revisado por el médico pediatra, quien encontró un niño pálido, quejumbroso, hipotermico, con cianosis peribucal, moderada hepatomegalia, buena ventilación pulmonar, ruidos cardiacos acelerados y débiles, sin signos externos de hemorragia. Le ordenó exámenes. La sangre se obtuvo a través de la vena umbilical. El estudio dió: Hematocrito 13, hemoglobina 3.70 gro/o, eritroblastos 5o/o, prueba de Coombs negativa, electroforesis de hemoglobina normal, tiempo de coagulación 11', tiempo de protrombina 14'' = 65o/o, fibrinogeno 180 mgo/o, fibrinolisinias negativas, plaquetas 164.000, retracción del coágulo normal, T.C.P.R. 116'', serología negativa, niño grupo A factor Rh positivo, madre grupo A factor Rh positivo. El estudio para hemorragia feto-materna por la técnica conocida mostró que se había presentado una sangría en cantidad de 120 cc. El niño recibió dos transfusiones con lo cual clínicamente mejoró.

COMENTARIOS

Los cuatro niños mostraron clínica y hematológicamente notoria anemia y signos de shock hipovolémico por pérdida aguda de sangre, bien manifestos en tres de ellos. El estudio de los principales parámetros de la coagulación no mostró alteraciones que pudieran explicar la anemia, tampoco se encontró un proceso hemolítico.

tico por incompatibilidad al factor Rh ó de ABO.

La búsqueda oportuna de células fetales en la circulación de la madre dió la pauta para hacer el correcto diagnóstico, ya que en todos los casos analizados por medio de la técnica de Kleihauer se demostró la hemorragia transplacentaria; ésta fué muy notoria, con más del 50o/o de pérdida sanguínea, en tres de los cuatro casos estudiados.

Los buenos resultados obtenidos se debieron a que clínicamente se pensó inicialmente en la posibilidad de una hemorragia de feto a madre. Igualmente, a la cate-terización de la vena umbilical la cual sirvió no solamente para obtener la muestra destinada al laboratorio sino también para practicar, sin demora ni dificultades, la transfusión que subsanó el shok hipovolémico de los niños.

DISCUSION

Woodrow (12) manifestó que la hemorragia feto-materna ocurre principalmente durante el parto. Zipursky y Freda (13-14) han demostrado que también puede presentarse en el último trimestre del embarazo. Restrepo, Palacio y colaboradores (16) en 1.002 señoras encontraron hemorragia feto-materna durante el parto en 17.06o/o y en 471 mujeres en el último trimestre del embarazo encontraron sangría transplacentaria en 8.87o/o. Contribuye al paso de eritrocitos hacia la circulación materna, la dinámica uterina, los oxitocicos, la extracción manual de la placenta, la compresión fuerte sobre el fondo uterino, el forceps, la aplicación de vacum, el abruptio placenta etc., por lo cual se aconseja no emplear éstas medidas y máxime cuando la madre es Rh negati-

va. En los casos que presentamos una de las pacientes recibió oxitócicos y a otra fué necesario extraerle manualmente cotiledones. Afortunadamente, no se presentó incompatibilidad de grupo entre madre e hijo sino en el caso No. 1. En este, la madre no presentó signos clínicos de hemolisis, lo cual es explicable en base a que el niño fué grupo O y se sabe que este grupo, como donante en poca cantidad, ocasiona fenómenos hemolíticos en escasas oportunidades.

El médico obstetra, o bien el pediatra, cuando reciben un niño y lo observan pálido, con signos de hipovolemia, sin presentarse incompatibilidad en el factor Rh , o bien notan signos de hemorragia, deben pensar de inmediato en una posible hemorragia feto materna y tratar de investigarla. Además, debe tenerse en cuenta que si una madre, después de un parto, presenta signos de hemolisis, (dolor lumbar, opresión retroesternal, escalofrío, fiebre urticaria, hipotensión, oliguria, hemoglobinuria, anemia e ictericia) ello indica hemorragia transplacentaria incompatible entre hijo y madre. Es, por consiguiente, muy importante tratar de hacer el diagnóstico rápidamente para entablar un tratamiento efectivo tanto en la madre como en el niño. La técnica para mostrar células fetales es un poco laboriosa pero de gran ayuda diagnóstica para casos como los que acabamos de presentar.

SYNOPSIS

The histories of four new born children with severe acute anemia due to feto-maternal hemorrhage are presented. Bleeding in to the mother was demonstrated by means the Kleihauer's technique. All the children recoverd with blood transfusions.

REFERENCIAS

- 1) Potter, E.L.R ...its relation to congenital hemolytic disease and to intragroup transfusion reaction. Ist. Edition. The year publisher Chicago 1948.
- 2) Weiner, A.S. Diagnosis and treatment of anemia of the newborn caused by occult placental hemorrhage. Am. J. Obst. Gynec 61: 1065, 1951.
- 3) Wickster, J.Z. posthemorrhagic shock in the newborn. Am J. Obst and Gynec 63: 524, 1952.
- 4) Chown, B. Anemia from bleeding of the fetus into the mother's circulation. Lancet. 1: 213, 1954.
- 5) Shiller, J.C. Shock in the newborn caused by transplacental hemorrhage from fetus to mother. Pediatrics. 20: 7, 1957.
- 6) Gunson, H.H. Neonatal due to hemorrhage into the maternal circulation. Pediatrics 20: 3, 1957.
- 7) Kirkman, H.N. Rilley, H.D. Posthemorrhagic anemia and shock in the newborn due to hemorrhage during delivery. Report of 8 cases. Pediatrics 24: 92, 1959.
- 8) Samet, S and Bowman, H.S. Feto maternal A B O incompatibility: intravascular hemolysis, fetal hemoglobinemia and fibrinogenopenia in maternal circulation. Am. J. obst. and Gynec 81: 49, 1961.
- 9) Pasternack, A.J. Acute renal failure after hemolysis, probably due to foeto-maternal transfusional. Act, Med. Escand. 180: 13, 1966.
- 10) Yakulis, V. Heller P. Josephson, A. and Lily Singer. Rapid demonstration of A 2 Hemoglobin by means of agar gel electrophoresis. Am J. Clin. Path 34: 28, 1960
- 11) Kleihauer, E, and Betke, K. Practical use of the demonstration of cells containing hemoglobin F in blood Smears. Internist. 1: 292, 1960.
- 12) Woodrow J.G, Finn R. Transplacental hemorrhage. Brit. J. Hematology. 12: 297, 1966.
- 13) Zipursky, A, Kull, A. Foetal erythrocytes in the maternal circulation. Lancet 1: 451, 1959.
- 14) Freda, V.J. Gordman J. Prevention of Rhesus haemolytic disease. Lancet 2: 690, 1965
- 15) Restrepo A., Palacio S, Cano A, Campuzano A. y López N. Estudio sobre paso de células fetales a la circulación materna en 1002 señoras durante el parto y en 471 durante el embarazo. Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia 4: 405, 1970.

COLOSTOMIA - CIERRE - COMPLICACIONES

*Dres. Hernán Ramírez A. **

*Rigoberto Suárez M. ***

RESUMEN

Se revisan los aspectos inherentes a la indicación y complicaciones de 100 Colostomías con especial énfasis en la Morbilidad y Mortalidad del cierre de la misma. Estas fueron practicadas en el lapso de: Agosto de 1.966 a Mayo de 1.972, en el Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario "San Vicente de Paúl" Medellín. Colombia. Se discuten los resultados y se comparan con los de otros autores revisando la Literatura al respecto.

INTRODUCCION

El empleo de la Colostomía data desde 1.710 con Littre (1) representa un grandioso avance en la cirugía de colon. La mortalidad y morbilidad asociadas a lesiones traumáticas, benignas y malignas del colon se han reducido grandemente por un mayor entendimiento de las indicaciones y uso de las Colostomías, notándose esto por los informes de trauma colónico durante las últimas guerras y el aumento de la incidencia de carcinoma de colon o recto (2-3-4-5-6).

Mucho se ha escrito sobre la Colostomía pero son pocos los informes sobre su cierre y no debe considerarse como un procedimiento quirúrgico menor (3-6). El porcentaje de complicaciones que siguen al cierre de colostomía varía entre 5.50/o

y 33o/o (3-4-6) y la mortalidad oscila de 0 a 3.80/o (3-4-6-7-8).

El objetivo de este trabajo es analizar los aspectos inherentes a la colostomía y en especial a los relacionados al cierre en cuanto a morbilidad y mortalidad.

MATERIAL Y METODOS

Se analizan retrospectivamente las historias no seleccionadas de 100 pacientes a quienes se les practicó cierre de Colostomía desde Agosto de 1.966 a Mayo de 1.972 extractados del Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario "San Vicente de Paúl" Medellín Colombia. Se excluyeron aquellos casos cuya codificación no era correcta, el diagnóstico estaba errado o cuya historia clínica no se encontraba en el archivo de estadística.

* Cirujano General Hospital "San Juan de Dios" Rionegro, Antioquia, Colombia.

** Residente de 3o. Año de Cirugía General Hospital Universitario "San Vicente de Paúl" Medellín. Antioquia, Colombia.

Se revisan los aspectos referentes a la Colostomía (indicaciones, tipo y localización de la lesión del colon y de la Colostomía, duración, complicaciones) y especialmente la morbilidad y mortalidad consecuente al cierre, tema principal de este trabajo.

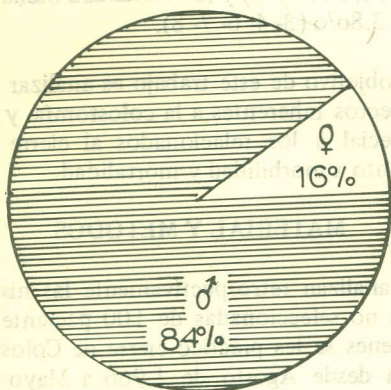
Se analizaron los resultados y se hace discusión comparativa de estos con los de otros autores revisando la literatura al respecto.

RESULTADOS Y DISCUSION

De los pacientes estudiados el 84o/o eran hombres y el 16o/o mujeres (Graf. No.1) Colostomía cierre distribución según el Sexo.

GRAFICA No. 1

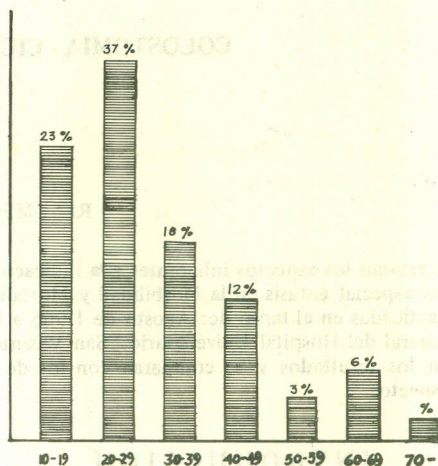
COLOSTOMIA - CIERRE DISTRIBUCION
SEGUN EL SEXO



La mayoría de los casos estaban comprendidos entre los 20 y los 29 años de edad (37o/o) (Fig. No. 2). Estos datos se explican por el hecho de que la mayoría de las lesiones del Colon fueron de origen traumático y son consistentes con los de otros autores (9- 10- 2) (Graf.No.2) *Colostomía- cierre- incidencia según grupos de edad.*

GRAFICA Nº 2

COLOSTOMIA-CIERRE. INCIDENCIA
SEGUN GRUPOS DE EDAD



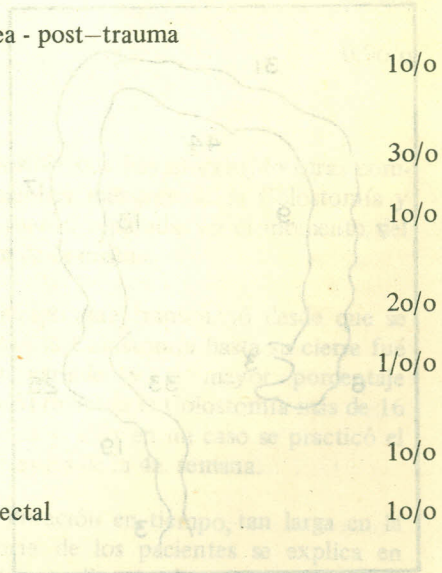
En otras áreas la Distribución en cuanto a sexo es prácticamente igual para hombres y mujeres y en cuanto a la edad, la mayor incidencia se aprecia en grupos más avanzados debido a que la Colostomía se practicó por causas diferentes como son: El carcinoma o la diverticulitis del colon, enfermedades propias de estos grupos de edad (3- 4- 6).

En 78 casos la indicación para la Colostomía fué el trauma incluyendo los de la región anal o perineal siendo el elemento cortante, punzante o cortopunzante con 34o/o el de mayor incidencia, seguido de las lesiones por arma de fuego con 33o/o. Sólo se encontraron 3 casos de obstrucción por Carcinoma de Colon; (Cuadro No.1) los motivos de estos hallazgos fueron explicados atrás.

CUADRO No.1

LESIONES DE COLON INDICATIVAS DE COLOSTOMIA

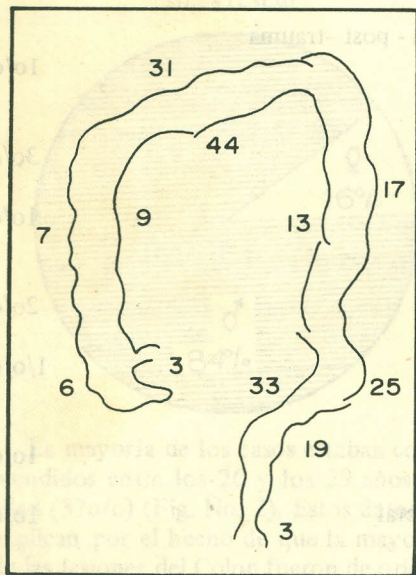
	Heridas con arma cortante o punzante	34o/o
TRAUMATICAS	Heridas con arma de fuego	33o/o
	Trauma cerrado abdominal (estallido)	7o/o
	Avulsión o heridas perineales	4o/o
	Fístulas de Colon	5o/o
FISTULAS	Fístula Recto - Vaginal	2o/o
	Fístula - colo—pleura, cutánea - post—trauma antiguo.	1o/o
	Carcinoma	3o/o
OBSTRUCCION INTESTINAL	Invaginación Ileocólica	1o/o
	Volvulos	2o/o
	Inflamatoria	1o/o
	Ameboma	1o/o
PARASITARIAS	Amibiasis aguda y prolapso rectal	1o/o
IATROGENICAS	Herida iatrogénica de Colon	1o/o



Se puede muy bien apreciar la extensa gama de lesiones de Colon que por su gravedad y complicaciones son indicativas de Colostomía, las cifras obtenidas son casi idénticas a las encontradas en otra región de Colombia (Cali - Valle) cuya posición geográfica y socio-cultural es similar a la nuestra (2); esto en cuanto a lesiones traumáticas. Respecto a otras indicaciones en general también hay unanimidad de criterios comparada con otros autores (9- 10- 11- 12- 13).

Los sitios de localización de la lesión primaria del Colon y de la Colostomía se aprecian en la Gráf. No.3, observándose como las porciones más móviles (Colon transverso y sigmoides) estuvieron más sometidas a ambas eventualidades.

GRAFICA No. 3



Localización de la lesión primaria de colon (Externa) y sitio de Colostomía (Interna).

El número de lesiones de Colon fué 109 ya que hubo varios pacientes con lesiones múltiples en el mismo y un caso en el cual no se especificó el nivel de la lesión; hubo un caso con doble Colostomía localizadas a nivel del ascendente y transverso por lesiones a los mismos niveles.

La técnica empleada en la confección de la Colostomía fué en la mayoría de los casos (96) de asa simple posiblemente por la facilidad en efectuarla y teniendo en cuenta que la mayoría de los casos se presentaron en pacientes urgentes; sólo en 5 casos; se practicó Colostomía de doble boca independiente. El tipo en asa, de Colostomía es el más preconizado por varios autores (4) aunque desde el punto de vista desfuncionalización por desviación de la corriente fecal es más aceptable la Colostomía de doble boca. También se preconiza algunos sistemas como cecostomía o colostomía por sonda para descomprimir el colon y que evitan posterior nueva intervención de cierre pues estas fístulas una vez retirado el tubo cierran espontáneamente (14- 15- 16).

COMPLICACIONES INHERENTES A

LA COLOSTOMIA

En las 101 Colostomías practicadas se presentaron 32 complicaciones (31,6o/o) cifra que está en proporción semejante a la de otros autores con series mayores. (3-4). La más frecuente fué infección alrededor de la herida en 11 casos (10,8o/o) seguido de los abscesos intrabdominales con 6 casos (5,9o/o) (Ver Cuadro No.2)

Revisando la Literatura se aprecia que este tipo de complicaciones son las más frecuentes y muchas de ellas son debidas a

CUADRO No.2

COMPLICACIONES DE COLOSTOMIA (101 CASOS)

Infección de Herida	11	10.8o/o
Abscesos intrabdominales	6	5.9o/o
Prolapso	5	4.9o/o
Peritonitis por filtración	1	0.9o/o
Obstrucción boca Colostomía	1	0.9o/o
Necrosis de bocas	1	0.9o/o
Evisceración	3	2.9o/o
Eventración	2	1.9o/o
Hemorragia a nivel de bocas	1	0.9o/o
Fístula Intestino Delgado	1	0.9o/o

defectos en la técnica Quirúrgica empleada especialmente eventración, evisceración, hemorragia y necrosis de las bocas. Se han reportado casos de perforación de Colon por el empleo de cateteres para lavado de boca, aplicación de bario para estudio radiológico o en procedimientos endoscópicos (17- 18- 19- 20- 21- 22- 4- 5) esta eventualidad sólo se presentó en un solo caso de nuestra serie.

La explicación de los abscesos intraabdominales y la infección de la herida quirúrgica podría bien deducirse de la contaminación fecal de la cavidad abdominal o de la pared en muchos de los casos. Se presentó un caso en nuestra serie de fístula del Intestino Delgado hacia el exterior de la cual no encontramos la causa.

Es posible que hayan existido otras complicaciones menores de la Colostomía y que fueron reparadas en el momento del cierre de la misma.

El tiempo que transcurrió desde que se efectuó la Colostomía hasta su cierre fué muy variado y el mayor porcentaje (38o/o) tuvieron la Colostomía más de 16 semanas y sólo en un caso se practicó el cierre antes de la 4a. semana.

Esta duración en tiempo, tan larga en la mayoría de los pacientes se explica en nuestro medio por la gran demanda de servicios Quirúrgicos de Urgencia lo que hace que los pacientes electivos sean atendidos en forma más lenta y por el hecho de que muchos de ellos viven en regiones

CUADRO No.3

DURACION EN SEMANAS DE LA COLOSTOMIA

0 - 4	Semanas	1
5 - 8	Semanas	16
9 -12	Semanas	28
13-16	Semanas	17
+16	Semanas	38

muy alejadas del centro Hospitalario lo que hace que el control de estos pacientes sea poco continuado.

Se ha observado cómo en pacientes con Colostomía por divertículos, las complicaciones después del cierre son menores cuando este se efectuó 3 meses o más después de practicada la Colostomía y después de la Resección de Carcinomas las complicaciones son menores si el cierre se efectúa después de 2 meses (3). Otros autores recomiendan el cierre después de 10 semanas para que la reacción tisular alrededor de la Colostomía se resuelva ("Morbilidad de Colostomía") y así se facilita el cierre de esta (6 - 23) además se ha notado que el intervalo entre la Colostomía y su cierre tiene marcado efecto sobre la incidencia de complicaciones locales.

CIERRE DE COLOSTOMIA

Preparación previa de Colon

Antes de practicar el cierre de la colostomía, el Colon se preparó en este grupo en dos formas diferentes. A 41 pacientes se les practicó limpieza mecánica que incluía dieta sin residuos, enemas por el recto y

por las bocas de la Colostomía y laxantes; estos factores se aplicaron en forma aislada o combinada. A 59 pacientes se combinó la preparación mecánica más agentes Quimoterapéuticos tipo sulfas no absorbibles (Sulfasuccidina en todos los casos). Administrados por tiempo variable de acuerdo a los días de preparación no habiendo existido realmente un tiempo fijo para ello.

Los resultados respecto a complicaciones en cuanto a tipo de preparación del Colon se aprecian en el Cuadro No.4 vemos como.

El porcentaje de complicaciones es menor en el grupo a quienes se preparó el colon en forma dual; sin embargo los resultados no son significativos estadísticamente, las complicaciones presentadas se esquematizan en el Cuadro No.5. Hacemos anotación que hubo varios casos con una o más complicaciones (infecciones, fístulas, etc).

Muchos autores insisten en la preparación mecánica más quimoterapéutica del colon previo al cierre de Colostomía (19-15- 24) y en la actualidad la mayoría favorece a la Kanamicina administrada por

CUADRO No.4

COMPLICACIONES DE CIERRE DE COLOSTOMIA COMPARACION DEL TIPO DE PREPARACION DEL

		COLON	
No. de Casos	o/o	Tipo	Casos Complicados o/o
41	41o/o	Mecánica	14 34.1o/o
59	59o/o	Mecánica	13 22.0o/o
+			
Quimoterapéuticos.			
100	100o/o	TOTAL	27 -----

CUADRO No.5

CIERRE DE COLOSTOMIA COMPLICACIONES

1	Infeción de Herida	18 casos
2	Fístula de Colon	10 casos
3	Obstrucción de Colon	1 caso
4	Peritonitis por filtración	1 caso
5	Absceso intra abdominal (Douglas)	1 caso
6	Fiebre de causa no determinada	1 caso

vía oral; otras experiencias demuestran que la preparación con quimoterapéuticos no ofreció protección contra el desarrollo de complicaciones locales en el cierre de Colostomía (Everett, Brogan And Nettleton) 1.969 (3), pero contrasta con experiencias de Rosemberg Graham, de Dombal and Goligher (1.970) (6 - 7). En nuestra serie no se apreció mortalidad operatoria que en otros trabajos varía de 0o/o a 3.8o/o (6 - 7 - 3 - 8) y la morbilidad muestra que es el 27o/o es muy satisfactoria comparada a la de trabajos más extensos que reportan porcentajes variables entre 5.5o/o y 33o/o (4 6- 3-).

Se aprecia en este estudio cómo predomina la infección de la herida quirúrgica,

seguida de la fístula fecal con 10 casos de los 27 complicados (36o/o).

Una complicación no encontrada en este trabajo ya descrita por otros autores (25 - 26) es el desarrollo de Neumoperitoneo a tensión después del cierre de Colostomía que generalmente se presenta tardío (5o.7o. días) cuando el paciente ya ha pasado gases por recto, el peristaltismo se ha restablecido y el estudio Radiológico del Colon por enema baritado no demuestra salida del medio de contraste a la cavidad abdominal.

Recomiendan como tratamiento de esta "peritonitis aérea" la punción y aspiración abdominal por trocar.

CUADRO No.6

PREPARACION DEL COLON EN DIAS PREVIO AL CIERRE DE COLOSTOMIA Y RELACION A COMPLICACIONES

<i>No. de Casos</i>	<i>Días</i>	<i>Casos Complicados</i>	<i>o/o Complicaciones</i>
19	1	3	15.7o/o
15	2	7	46.6o/o
9	3	3	33.3o/o
10	4	4	40.0o/o
12	5	1	8.3o/o
35 + de	5	9	25.7o/o
100	TOTAL	27	

El tiempo en días de preparación del Colon antes del cierre varió considerablemente y más de la tercera parte de los pacientes se preparó por más de 5 días (35 casos).

Como el número de casos por días de preparación fué muy bajo no podemos sacar conclusiones de valor estadístico y en nuestro reporte observamos cómo el menor número de casos complicados se obtuvo en el grupo a quienes se le preparó el colon por 5 días y el mayor porcentaje de complicaciones en el grupo a quienes se les preparó el Colon durante 2 días (Ver cuadro No.6).

Respecto a la técnica empleada para el cierre se prefirió la modalidad intraperitoneal en 76o/o; sólo en 19 se efectuó el cierre extraperitoneal y en 5 casos no se especificó la técnica. En 58 casos se practicó avivamiento de los bordes y sutura y en 37 resección intestinal y anastomosis término terminal. La correlación de esta modalidad de cierre y las complicaciones se aprecian en el Cuadro No.7.

Observemos cómo existió mayor número de complicaciones en la forma de cierre intraperitoneal (60,7o/o).

CUADRO No.7

**MODALIDAD DE CIERRE COLOSTOMIA RELACION
A LAS COMPLICACIONES**

<i>No. de Casos</i>	<i>Modalidad Intraperitoneal</i>	<i>Complicaciones</i>	<i>o/o Complicaciones</i>
39	a) Avivamiento sutura	10	25.6o/o
37	b) Resección Anastomosis	13	35.1o/o
	Extraperitoneal		
19	a) Avivamiento, sutura	4	21.0o/o
5	b) No especificado	—	—

Es posible que el tipo de cierre consistente en resección intestinal y anastomosis tenga mayor porcentaje de complicaciones debido al mayor tiempo quirúrgico y por ende más posibilidades de contaminación fecal. Revisando la literatura encontramos que es más favorecido el cierre intraperitoneal y que este tipo de cierre es el que más complicaciones tiene incluyendo todas las muertes en la serie de A.J.S. Knox y Col. con 4 muertes todas en pacientes con cierre intraperitoneal, la mayoría de los cuales fué debida a dehiscencia de la sutura y peritonitis generalizada (3- 7- 8-).

Además se recomienda que el cierre de la boca de Colostomía debería consistir en resección y anastomosis colónica y que el fallo en observar esta técnica puede resultar en estenosis o fístula fecal en el sitio del cierre (4).

Es de anotar que las complicaciones post-cierre de Colostomía son más frecuentes en pacientes con enfermedad diverticular, independiente de la indicación

y sitio de la Colostomía. La razón parece ser que existe obstrucción distal al sitio del cierre bien sea fisiológica y no anatómica porque la resección no incluye todo el colon enfermo y esto puede perpetuar la distensión del Colon que lleva a aumento de la presión → dehiscencia de suturas → peritonitis o fístula fecal (3).

En 77o/o de los casos el cierre se practicó en 2 planos de sutura y de ellos 18 tuvieron complicaciones. (23.3o/o) comparada con 58.3o/o de complicaciones en los casos cerrados en un solo plano (Cuadro No.8)

Consideramos que es más seguro el cierre en 2 planos pues hay menores posibilidades de filtración fecal y dehiscencia pero a su vez también puede favorecer la estenosis a nivel de la sutura.

En nuestro medio por factores de tipo económico el material más empleado en las suturas fué algodón en 83o/o, seda en 1o/o, Catgut para el primer plano y algodón para el plano seromuscular en 5o/o y

CUADRO No.8

CIERRE DE COLOSTOMIA. PLANOS DE SUTURA Y RELACION A COMPLICACIONES

Casos	No. de Planos Sutura	Complicados	o/o Complicaciones
12	1	7	58.3o/o
77	2	18	23.3o/o
11	No especificado	2	18.1o/o

en 11o/o no especificaron el material empleado. De los 27 complicados 21 fueron del grupo en el cual se empleó solamente algodón pero los grupos no son en número suficiente para obtener una conclusión verdadera.

En el postoperatorio inmediato la mayoría de los pacientes recibió antibióticos parenterales "Profilácticamente" y en forma indiscriminada. Pero en este grupo también fué mayor el porcentaje de complicaciones con 30.5o/o comparado solo con 21.9o/o del grupo que no recibió antibióticos; deducimos por tanto que la morbilidad no se disminuye con este tipo de terapia condenada por muchos autores. (Cuadro No.9).

Revisando las historias encontramos que en solo 11 casos se practicó cultivo bacteriológico de secreciones secundarios a alguna de las complicaciones como pus de abscesos, cavidad abdominal o de la herida Quirúrgica infectada; predominaron los gérmenes endógenos del tracto gastrointestinal. (*Escherichia o Coli 5; proteus 3; Pseudomona 1; Enterobacter 1; Streptococo 1* indicando ello que la posible causa de la infección fué la contaminación fecal quizás por deficit en la técnica Quirúrgica.

Es regla de oro que para poder cerrar una Colostomía es preciso conocer y estar seguros de que hay perfecta permeabilidad distal del Colon y uno de los medios de

CUADRO No.9

ANTIBIOTICOS POSTOPERATORIOS EN CIERRE DE COLOSTOMIA - COMPLICACIONES

No. de Casos	Antibióticos	Complicados	o/o Complicaciones
59	Si	18	30.5o/o
41	No	9	21.9o/o
100	---	27	---

Al contrario de lo que enseña la experiencia es notorio en cuanto al personal que efectuó el cierre observar cómo el grupo de Médicos en adiestramiento en Cirugía que practicó el mayor número de cierres de Colostomías tuvo el más bajo porcentaje de complicaciones (17.6o/o) comparada con 42.8o/o de complicaciones del grupo en el cual un profesor actuó como Cirujano (Cuadro No.10).

que nos valemos es el estudio Radiológico del Colon con sustancias radiopacas. En el presente trabajo solo se practicó a 17 pacientes y en ellos el Radiólogo no describía signos de Obstrucción distal a las bocas de Colostomía; a los 83 pacientes restantes este estudio no se efectuó. En cuanto a morbilidad en el primer grupo hubo 6 complicaciones (35.2o/o) y en el segundo 21 (25.3o/o). Concluimos sinem-

CUADRO No.10

PERSONAL QUE EFECTUO EL CIERRE DE COLOSTOMIA

RELACION A COMPLICACIONES

No. de Casos	Personal	Complicados	o/o Complicaciones
51	Residentes	9	17.6
20	Residente Ase- sorado por Pro- fesor	6	30.0o/o
28	Profesor	12	42.8o/o
1	No especificado	---	-----

bargo que antes de cerrar una Colostomía se debería practicar una rectosigmoidoscopia y estudio radiológico del Colon para descartar lesiones que pueden ser causa de complicaciones postoperatorias a veces fatales y no atenernos simplemente a la presunción clínica de permeabilidad distal.

Se ha incriminado a la Entameba histolítica como responsable de complicaciones en Cirugía de Colon y algunos han preconizado el empleo de drogas antiamebianas en la preparación del mismo; sin embargo esto no está bien definido. En nuestra serie se practicó exámen de materia Fecales a 64 pacientes; de los 27 complicados 21 casos tenían este examen y en sólo 3 casos se encontró E. Histolítica; en todos

estos tres casos la complicación fué infección de la herida quirúrgica. Debemos esperar otros informes y estudios respecto al papel de este protozoo en complicaciones de Cirugía de Colon y por tanto no consideramos necesario el tratamiento de él.

SYNOPSIS

This is a review of the mortality of the closure of 100 Colostomies as well as the indications for the same. These Colostomies were performed between August 1.966 and May.1.972 at the Surgical Service of the Hospital Universitario San Vicente de Paul- Medellín. Colombia. The results are discussed and compared with the results shown in the reviewed papers.

REFERENCIAS

10. Noboa E. Psychological aspects of the colostomized patient. *Am. J. Proct.* 19:37-38, 1968.
20. Muñoz R., Manzano C, Guerrero V. R.,:Comparación de la Colostomía y el Cierre primario en el tratamiento de las heridas de Colon. *Acta Médica del Valle* 2:144-147, 1971.
30. Knox A., Birkett F., Collins C.: Closure of Colostomy. *Brit. J. Surg.* 58-699-672, 1971.
40. Green E.: colostomies and their complications; - *Surg. Gynecol and Obstet.* 122:1230-1232, 1966.
50. Claimoff F. and cols. Perforation of the Colostomy loop. *Am. J. Pract.* 22:115-119, 1971.
60. Brannon H. Jr. and Cols. Two Stage Resection of the colon surg *Gynec. and obst.* 124:1081-1084, 1967.
70. Byrne J. J.: Large Bowel Obstruction *Am. J. Surg.* 99:168, 178, 1960.
80. Minter J. J. Comparison of the obstructing and non obstructing carcinoma of the colon. *Cancer:* 17, 242-247, 1964.
90. Woodhall J. P. Oschsner A. The Management of perforating injuries of the colon an rectum in civilian practice *Surgerg.* 29:305-320, 1951.
100. Tucker J. W. Fey W. P.: The Management of perforating injuries of the Colon and Rectum in civilian practice *Surgery* 35:213-220, 1954.
11. Heslop cand Cols: Defunctioning Colostomy in the management of vesico Colic-fistula. *Brit.J.Surg.* 55:623-624. 1968.
12. Watts and cols: Early Results of surgery for ulcerative colitis *Brit. J. of Surg.* 53:1005:13, 1,968.
13. Williams A: Pelvirrectal fistula treated by temporary Colostomy *Brit. J. of surg.* 55:219-221,1968.
14. Henwitz A.: Trasverse Colostomy *Am. J. Surg.* 122:834, 1971.
15. Brown. A: Transcecal Colonic and intestinal decompression. *Sur. Ginecol. and Obstet.* 132: 696-699, 1971.
16. Drosd.R. Schocket. L.Effective decompression of the Colon by, transverse colon tube Colostomy. *Surg. Gynecol. and Obstet.* 129: 123-125,1969.
17. Rosemberg I.L. Graham N.G., Dombal F.T. and Goligher. J.C. The relative significance of preoperative mecanical Bowel-Preparation. *Brit.J. Surg.* 57: 389, 1970.
18. Knox .A. Hazards of Colostomy. *Brit.Med.J.* 4:380-384.1971.
19. Cohn. J.: Preparation for surgery of the Colon. *Surgery* 68: 725-726. 1970;

**EL TRANSPARENTADO DE ESPECIMENES Y TINCION
DE SU SISTEMA ESQUELETICO,
SU UTILIDAD EN EL ESTUDIO DE LAS CIENCIAS BIOMEDICAS.**

GONZALO ESTRADA CANO*

RESUMEN

Se practican técnicas que permiten diferenciar tejido óseo y cartilaginoso del cobayo (Caviacobaya).

Se obtuvieron estructuras óseas, bien teñidas y transparentadas de cobayos de 15 a 31 días aproximadamente de gestación.

Se practicaron además, técnicas modificadas de transparentado y tinción que dieron resultados satisfactorios.

El formol al 8 y 10o/o y el alcohol de 96^o resultaron fijadores adecuados. Se utilizaron nuevas concentraciones de hidróxido de potasio y alizarina con aumento de la temperatura. Se emplearon con éxito soluciones de cellosolve y salicilato de metilo para lograr, deshidratación y clarificación simultáneas de los feros humanos.

Finalmente, se presenta una colección de preparaciones que muestran procesos de osificación y estructuras esqueléticas sin recurrir a una disección laboriosa que hace peligrar los huesos delicados, lo que es ventajoso en docencia e investigación.

AGRADECIMIENTOS

Al Director de Tesis M. en C. Francisco García Herrera y al personal del Departamento de Morfología.

Igualmente a la Universidad de Antioquia y al ICFES-ICETEX por la ayuda que gentilmente me proporcionaron.

INTRODUCCION

El interés por trabajar con especímenes transparentados ha llevado a muchos investigadores a idear técnicas variadas, que llevan consigo la utilización de reactivos específicos y condiciones experimentales adecuadas.

Por la literatura consultada, sabemos que se ha tratado sobre el tema desde 1897

*Profesor Asociado III Depto. de Biología, Universidad de Antioquia Medellín, Colombia. Trabajo realizado en el Laboratorio de Embriología de la Escuela Superior de Medicina-México D.F.

(Schultze) y contamos con métodos que pueden dar nuevos y buenos resultados si se utilizan instrumental y condiciones poco usadas, así como introduciendo modificaciones a los métodos más usados en el tema.

El presente trabajo, pretende aportar datos de interés en el transparentado, tinción y conservación de los especímenes, para utilizarlos en el estudio de las Ciencias Morfológicas.

DATOS HISTORICOS

El uso de substancias con propiedades tintoriales, se remonta al Siglo XVI. El informe más antiguo aparece en De Miraculis Oculis Naturae (1581) publicado por Laenius Lemnius, quién anota que la raíz de la rubia teñía el hueso. En 1736 John Belchier experimentó con dicha raíz y confirmó lo anterior.

En 1853 utilizando hidróxido de sodio, Beale transparentó el primer embrión humano.

En 1866 Strecker descubrió la fórmula de la alizarina ($C_{14}H_8O_4$)*, la cual fué

confirmada por Graebe y Lieberman en 1868, quienes produjeron alizarina sintética.

En 1897, con los trabajos de O.Schultze se inicia la técnica de maceración y clarificación de los tejidos blandos de los especímenes, por medio de hidróxido de potasio y glicerina.

En 1906 Mall introdujo la técnica de Schultze en América (23). Según Williams (40), fué Spalteholz en 1914 el primero que utilizó el salicilato de metilo como aclarante de tejidos y en ese mismo año Gottlieb, usó por primera vez la alizarina roja S (38).

En 1926 Dawson (6) utilizando la técnica de Mall (23) para aclarar especímenes, desarrolló un método de tinción del hueso de rata por medio de la alizarina.

En 1927 Lunvall (según Cumley), recomienda el ácido oxálico para blanquear.

Se sabe también que los otolitos no se tiñen con la alizarina. Según Signor Bercighi del Museo de Paleontología de Florencia, los otolitos contienen

CUADRO I

Contenido de sales de calcio en las vértebras de algunos peces.

Especie	Fosfato de Calcio	Carbonato de Calcio
Bacalao	57.65 o/o	4.81 o/o
Lucio	38.70 o/o	14.30 o/o
Salmón	36.74 o/o	1.01 o/o
Anguila	32.70 o/o	3.64 o/o

Tomado de Hollister (15)

La alizarina corresponde a la 1-2 dihidroxiantraquinona.

94.87o/o de carbonato de calcio y solo 0.35o/o de fosfato de calcio.

Al analizar el hueso, se vé que su mayor componente es el fosfato de calcio con solo una pequeña cantidad de carbonato de calcio.

Los datos anteriores muestran cierta correlación concerniente a la afinidad química de la alizarina con el fosfato de calcio del hueso y también la aparente insuficiencia del carbonato de calcio para absorber la alizarina en ciertas partes del esqueleto de peces de profundidades del mar (15).

En 1934, Hollister utilizó la luz ultravioleta para aclarar los tejidos y para remover el exceso de alizarina y pigmentos del cuerpo. También se ha utilizado la luz solar para tal fin.

En 1935 Lipman (22) encontró que los especímenes fijados en alcohol se aclaran más rápidamente que los fijados en formol y que además sufren menos maceración subsecuente.

En 1938 Richmond y Bennett (29) sumergen el espécimen en solución alcalinizada de alizarina roja, y además emplean baños de alcohol-glicerina para decolorar. Utilizaron fetos humanos para demostrar el sistema esquelético, modificando así las técnicas anteriores de Schultze, Mall y Dawson. También recomendaron la evisceración de los especímenes para facilitar el acceso de los reactivos y prevenir la acción de los pigmentos biliares.

En 1939 Cumley (5) clarifica especímenes con toluol y con toluol saturado con naftaleno e igualmente aceite de anís

saturado con naftaleno. En el mismo año Sayles (30) tiñó con alizarina tegumento de *Squalus acanthyas*. Anotó que su técnica es útil para el estudio de escamas así como para su clasificación, pero no es buena para microfotografías.

En 1941 Williams (40) modificó el método de Dawson (6) en lo referente a tinción de huesos y además introdujo la tinción del cartílago por medio de azul de toluidina. Utilizó el cellosolve como agente deshidratante y salicilato de metilo como agente aclarante. Charles y Noback (27) en 1944 no obtuvieron ventajas macerando con sosa y potasa y tiñendo con alizarina simultáneamente en lugar de hacerlo por etapas.

Para 1945 algunos investigadores (11) usaron agua oxigenada como agente aclarante y notaron que el blanqueamiento era más rápido en animales que habían sido eviscerados y cuyos ojos se habían extraído previamente.

En 1948 y en vista de los problemas que para su tinción presentaban especímenes como aves, debido a la gran cantidad de grasas y proteínas que poseen, True (37) ideó una técnica para eliminarlas por medio de: glicerina, agua destilada y alcohol de 95 grados a partes iguales. Además usó solución acuosa de pepsina al 10o/o, incubación a 40 grados C., e inyección de cellosolve.

En 1950 Sedra (32) basándose en los trabajos de Dawson, Lipman, Cumley, y otros, desarrolló una técnica para aclarar tejidos en la que redujo el tiempo, que para ese entonces era de seis meses, a un mes más o menos. Utilizó para ello especímenes de 3 centímetros de longitud teñidos con alizarina. Empleó formol

como fijador, maceró con potasa 20/o y a temperatura de 38 grados C.

En 1951 ST. Amand (35) redujo a unos minutos el tiempo utilizado por Sedra para macerar usando solución de potasa 5 y 10 o/o calentada cerca de la ebullición.

Green en 1952 (13) advirtió que la fijación en alcohol de 95o/o y en formol 10o/o no es necesaria para ratones, ranas y ratas adultas. Notó que la fijación prolonga el tiempo de tratamiento con potasa y no mejora la calidad de la preparación, sin embargo animales como salamandras pequeñas pueden desintegrarse si se colocan en potasa directamente, sin fijación previa.

En 1955 Fernández(10) logró coloración de tejido óseo recién formado en conejos de 1 día a 2 1/2 años de edad por medio de inyección intravenosa e intraperitoneal. Usó solución de alizarina en agua destilada al 1o/o y obtuvo tinciones que a la luz natural son invisibles o poco visibles.

Los huesos así teñidos presentan al microscopio de luz ultravioleta, una fuerte fluorescencia roja con tonos que van del púrpura al anaranjado, diferentes de los que se observan al microscopio de luz y que hace contraste con la fluorescencia natural del tejido. Por lo anterior, anótase pueden usar dosis más bajas que las utilizadas corrientemente.

En 1960 Vilman por medio de roentgenocephalometría sugiere (38) que no hay diferencias en las medidas del cráneo entre ratas normales de 30 días de edad y ratas inyectadas con alizarina roja a los 14 días y sacrificadas a los 30.

En 1962 Crary (4) desarrolló una técnica para obtener la máxima claridad posible

unida a flexibilidad, utilizando conejos recién nacidos a los que colocó después de sacrificar, en una mezcla de glicerol, alcohol 70^o y alcohol bencílico en la proporción 2 : 2 : 1 respectivamente. Su técnica elimina la fijación previa. Agrega que el alcohol bencílico parece penetrar a los especímenes más rápidamente que muchos otros agentes aclarantes y que posee un índice de refracción más alto que la glicerina y que el etanol; además al final del proceso, los animales son más claros que cuando se omite su uso.

En 1963 Dixon y Hoyte (7) inyectaron intraperitonealmente unas ratas con calcio radioactivos y otras con alizarina, para hacer un estudio comparativo del efecto de dichas substancias sobre el crecimiento del hueso y encontraron similitudes en lo referente a su depósito en huesos en crecimiento.

En 1964 Cleall, Perkins y Gilda confirmaron que la toma de alizarina por la superficie de los huesos es muy rápida y notaron que la tinción comenzaba a hacerse visible a los 5 minutos después de la inyección. En el mismo año Staples y Schnell (33) basados en Crary, modificaron lo referente a la solución final, pues Crary utilizó una mezcla de etanol, glicerina y alcohol bencílico (2: 2 : 1) y ellos utilizaron solo glicerina.

En 1965 Burdi (2) utilizó azul de toluidina para teñir cartílago en ratones y ratas recién nacidos y en 1966 el mismo Burdi y Flecker (3) utilizaron embriones de pollo para hacer su estudio en el esqueleto embrional y hacen notar que el desarrollo se puede demostrar usando el mismo procedimiento básico utilizado en los mamíferos.

En 1966 Jensch propuso una técnica (20) de siete días de duración que muestra especímenes aclarados y teñidos. útil para observaciones con el microscopio de disección.

En 1969 Vilman (38) inyectó alizarina y observó que el esfenoides y el basiesfenoides de ratas Wistar presentan color más intenso que los demás huesos del cráneo. Hizo notar que encontró las primeras líneas de alizarina visibles a los 2 minutos de la inyección.

Algunos hechos relacionados con la inyección de la alizarina según Cameron, (1930), Moore (1949) y Harris(1964) afectan el buen estado de los diferentes especímenes inyectados. Schour por su parte, (1941) anota que pierden peso.

Aún se discute la acción de la alizarina sobre el crecimiento del hueso. Schour (1936) encontró que no hay retardo en el crecimiento de la dentina y apareció hueso en la rata. Hoyte anotó que hay retardo temporal y aún detención del crecimiento de los huesos del cráneo de conejos inyectados con alizarina roja a intervalos de tiempo después del nacimiento.

Para Paff y Enterowics (1950) in vitro cesa la formación del hueso en un medio que contenga alizarina roja s. Vilman (1969) (38) informó que la formación del hueso no se detiene como resultado de la inyección de alizarina aunque manifiesta que si se retarda, así por el momento no se puede decidir.

Actualmente se discute si la alizarina tiñe solamente huesos en crecimiento o tiñe a cualquier edad. Vilman concluye que todas las superficies en crecimiento o nó, toman la alizarina; y sugiere una diferen-

cia notable en la toma de la alizarina en ratas jóvenes o adultas y son las primeras las que tienden a tomar más.

Aunque nunca se han observado otolitos teñidos por la alizarina, se pueden localizar fácilmente por contraste con el color de los huesos del cráneo.(15).

Las escamas placoideas o dentículos dérmicos de los selacios son estructuras de interés particular para el anatomista comparativo, ya que en los vertebrados primitivos como los placodermos, la superficie externa de la piel presentaba crestas formadas por una substancia parecida a la dentina, una cavidad profunda o "de la pulpa" y una capa superficial dura y brillante como el esmalte del diente.

Toda la cresta recordaba bastante al diente y es muy probable que los dientes (27) de los animales actuales provengan de dichas crestas.

MATERIAL Y METODOS

Para este trabajo se utilizó el siguiente material: Ver Cuadro 2.

Fueron obtenidos: los cobayos, ratas, ratones y conejos, del Bioterio de la Escuela Superior de Medicina, los pollos de donación particular, los fetos humanos del Hospital de la Mujer de la S.S.A. y donación particular.

Ninguno de los especímenes en estado de preñes utilizados en este trabajo, mostró signos de enfermedad y fueron sacrificados, los cobayos, ratas y ratones por inhalación de cloroformo, los conejos, 11 por inhalación de éter sulfúrico y 2 por golpes en la región occipital inferior. Tuvieron una longitud de 9 mm. a 116 mm (CR).

CUADRO 2

Número de Especímenes	Especie	Edad de gestación presentada	Período normal de gestación
24	cobayos <i>Cavia cobaya</i>	15 a 31 días aprox.	68 a 71 días
13	conejos <i>Oryctolagus cuniculus</i>	13 a 29 días aprox.	30 a 43 días
6	pollos <i>Gallus gallus</i>	adultos	20 a 21 días
5	ratas <i>Rattus rattus</i>	15 a 17 días aprox.	21 a 25 días
5	ratones <i>Mus musculus</i>	13 a 15 días aprox.	20 a 21 días
55	humanos <i>Homo sapiens</i>	63 a 120 días aprox.	270 a 295 días

Una vez sacrificados, se procedió a marcar sobre la piel, trazos que iban: uno de la apófisis esternal a la sínfisis púbica y otros dos, del trazo anterior, porción abdominal hasta la porción media anterior de cada muslo. Sobre estos trazos se hacen las incisiones parietales para descubrir el útero, extraer los fetos y fijarlos (*)

Antes de hacer la incisión del útero, se reclina hacia el diafragma, la masa intestinal con lo cual queda convenientemente expuesto.

Una vez fijados los especímenes, se iniciaron las técnicas de transparentado y tinción según se expone más adelante.

(*) En este trabajo se usarán: formol, alcohol y Zenker.

Se realizaron 11 técnicas de las cuales se eligieron 4 que llamaremos A, B, C y D, las que siguen los pasos que se citan a continuación

TECNICA A

- 1.- Fetos humanos fijados previamente en alcohol de 96° durante un día.
- 2.- Inmersión en acetona por espacio de 7 días con el objeto de extraer grasas,
- 3.- Vuelta a inmersión en alcohol de 96° durante 4 días.
4. Paso a una solución de hidróxido de potasio al 1o/o por espacio de cuatro días, con el propósito de observar los huesos a través de los tejidos.
5. Traslado a una solución de rojo de alizarina al 0.1o/o en solución de potasa al 1o/o con una temperatura de 37° C. durante 7 horas, tiempo durante el cual y por transiluminación, observamos la tinción de su sistema esquelético, para prevenir que se sobreñiera.
- 6.- Paso a la solución de Mall (") durante 15 días.
- 7.- Cuando los tejidos blandos están bien aclarados y los huesos se vean claramente, se trasladan las piezas a soluciones acuosas de glicerina al 20o/o y al 80o/o. 9 días para la de 20o/o y 8 para la de 80o/o.

(") SOLUCION DE MALL: 79 partes de agua, 20 partes de glicerina y una parte de hidróxido de potasio.

(*) CRISTALES DE FENOL: 0.1 mgr. de fenol por cada 300 mls de glicerina para conservar los especímenes y prevenir los hongos.

- 8.- Inmersión durante 20 días en glicerina pura a la que se le agregó cristales de fenol (*).
- 9.- Se someten a una solución de cellosolve y salicilato de metilo (1:1), se guardan en recipientes cerrados (ver Fig.1).

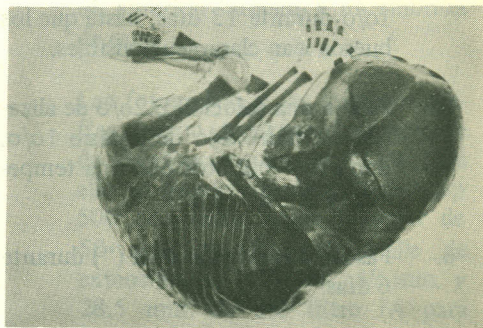
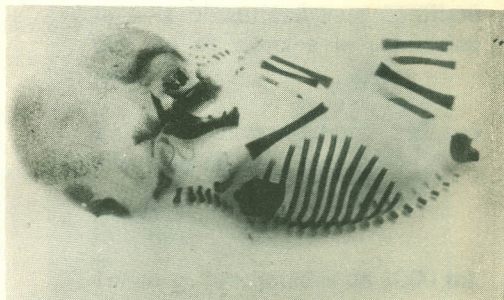


Fig. 1 A

Fetos humanos procesados de acuerdo a la técnica A.



TECNICA B

- 1.- Se emplearon fetos de cuyes fijados en alcohol de 96° durante 8 días.
- 2.- Paso acetona durante 7 días.
- 3.- Regreso a alcohol de 96° por 9 días.
- 4.- Inmersión en solución de potasa al 1o/o durante 13 días, hasta que los huesos sean claramente visibles.
- 5.- Paso a una solución 0.2o/o de alizarina en hidróxido de potasio 1o/o, durante 4 minutos con una temperatura de 36° a 37° C.
- 6.- Paso a solución de Mall (") durante 6 días.
- 7.- Finalmente paso a glicerina de 70o/o y 80o/o durante 11 y 14 días respectivamente. Se dejan en glicerina pura con unos granos de fenol y se guardan en frascos herméticamente cerrados. (ver Fig. 2).



Fig. 2

Feto de cuyes procesado de acuerdo a la técnica B.

TECNICA C

- 1.- Se utilizaron fetos de cuyes fijados en alcohol de 96° durante 7 días.
- 2.- Inmersión en acetona durante 5 días.
- 3.- Regreso a alcohol de 96° por 4 días.
- 4.- Colocar las piezas en solución de potasa al 1o/o y a 37° C. durante 2 días.
- 5.- Paso durante 6 días a una solución de potasa (200) mls) al 1o/o a la que se le agregó 30 gotas de solución de alizarina al 2o/o.
- 6.- Guardar las piezas definitivamente en glicerina pura a la que se le agregan cristales de fenol como conservador. (ver Fig. 3).



Fig. 3

Cráneo de feto de cuyes procesado de acuerdo a la técnica C.

TECNICA D

- 1.- Fetos de cuyes fijados en alcohol de 96° durante 18 días.

- 2.- Se transfieren a potasa al 15o/o calentado gradualmente hasta 60° C. durante 11 minutos.
- 3.- Pasa a una solución de alcohol 70o/o a la que se le agregó 10 gotas de hidróxido de amonio durante 1 día.
- 4.- Se colocan en la siguiente solución: 300 cc de alcohol 70° , 2 cc de HCl 0.5o/o y 0.75 grs de azul de toluidina durante 1 día.
- 5.- Regresan a alcohol de 96° durante 5 días.
- 6.- Pasa a potasa al 2o/o durante 7 días.
- 7.- Se transfiere a una solución de potasa al 2o/o a la que se le agregó por gotas solución alcohólica saturada de alizarina durante un día.
- 8.- Pasan a glicerina al 50o/o un día, 60o/o un día, 80o/o dos días y quedan definitivamente en glicerina pura a la que se le agregan unos cristales de fenol (ver Fig.4).

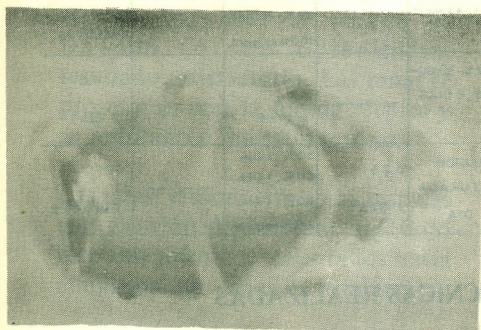


Fig. 4

Feto de cuyes procesado de acuerdo a la técnica D.

Una vez concluidas las técnicas se procedió a la observación microscópica de algunos especímenes. Para ello se siguieron las técnicas histológicas usuales tales como: técnica de Nissl, de toluidina, de alizarina, de hematoxilina eoxina, Kluver-Barrera e impregnación argéntica.

En el aspecto histológico se utilizó un embrión humano y un embrión de rata.

Las fotografías y las microfotografías fueron tomadas directamente de los especímenes trabajados: para ello se empleó cámara Pentax ssp 500 con lente super tukamar de 50 mm. de f2, con fuelle de extensión de 9.5 mm., 19 mm. y 28.5 mm. Se usó filtro IA para tratar de corregir la aberración cromática producida por la luz fluorescente que se usó en la transparentación, para ello se utilizó un negatoscopio.

Se sometió a la luz ambiente a los especímenes trabajados e igualmente a la obscuridad y se confirmó que no se alteraba la coloración aplicada.

En las técnicas descritas se usó además el siguiente material:

4 matraces de 3000

1 vaso de precipitados de 1000 ml.

1 gotero

1 balanza de precisión marca Sartorius-Wéker AG Gottingen

- 1 trípode metálico
- 1 termómetro
- 1 foco de 100 Watts General Electric
- 1 baño maría
- 1 microscopio de disección marca Zeiss
- 1 microscopio binocular marca Zeiss
- 2 fotomicroscopios marcas Zeiss y Leitz respectivamente.

La alizarina empleada es de la casa Carlo Erba de Milán.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- 1.- Se confirmó el poder tintorial irreversible de la alizarina una vez fijada en el hueso.
- 2.- Se vió que la alizarina roja utilizada en este trabajo, es insoluble en agua destilada.
- 3.- Se puede usar con éxito formol 8 y 10o/o ó alcohol 96° como fijadores.
- 4.- En la técnica *D* se obtuvieron buenos resultados empleando potasa al 5o/o y calentando hasta

CUADRO 3

TÉCNICA	ESPECIMEN	FIJADOR	ACETONA	K O H	ALIZARINA	AZUL DE TOLUIDINA	GLICERINA	CELLOSOLVE/SALICILATO DE METILO	TEMPERATURA
		CONCENTRAC. TIEMPO	TIEMPO	CONCENTRAC. TIEMPO	CONCENTRAC. TIEMPO	CONCENTRAC. TIEMPO	CONCENTRAC. TIEMPO	CONCENTRAC. TIEMPO	TIEMPO
A	HUMANOS	ALCOHOL 96° 1 DIA	7 DIAS	1%, 4 DIAS	0,1%, 7 HORAS	—	20% = 9 DIAS 80% = 8 DIAS	50%—50% se guard.	37°C, 7 HORAS
B	COBAYOS	ALCOHOL 96° 8 DIAS	7 DIAS	1%, 13 DIAS	0,2%, 4 MINUT.	—	70% = 11 DIAS 80% = 14 DIAS 100% se guard.	—	36-37°C 4 MINUTOS
C	COBAYOS	ALCOHOL 96° 7 DIAS	5 DIAS	1%, 6 DIAS	0,2% 30 GOTAS, 6 DIAS	—	100% se guard.	—	37°C 2 DIAS
D	COBAYOS	ALCOHOL 96° 18 DIAS	—	5%, 11 MINUTO 2%, 7 DIAS	SOLUCION SATURADA 1 DIA	0,25 1 DIA	50%, 1 DIA 60%, 1 DIA 80%, 1 DIA 100% se guard.	—	60°C 11 MINUTOS

RESUMEN DE LAS TECNICAS REALIZADAS

EN ESTE TRABAJO

60° C., pero cuando se calentó hasta la ebullición, se destruyeron los especímenes.

- 5.- En los casos en los que la temperatura de los líquidos fué de 37° C., se aceleró el procedimiento.
- 6.- Se obtuvo buen resultado al emplear en los pasos finales de la técnica A solo dos concentraciones de glicerina de 20 y 80o/o respectivamente.
7. En fetos de cuyo de 25 días de gestación aproximadamente, la técnica C permitió observar cráneos y costillas bien teñidos.
- 8.- Se obtuvieron cortes de feto de rata teñidos previamente con alizarina, los que una vez montados proporcionaron preparaciones didácticas. Además se hizo una colección de más de 200 cortes seriados de fetos de rata tratados con las técnicas de Nissl, de toluidina, de hematoxilina eosina, alizarina, Klüver - Barrera e impregnación argéntica.

Los pollos tenían mucha grasa, se siguió con ellos la técnica de Dawson (6) no obteniéndose resultado satisfactorio. Las ranas se procesaron con la misma técnica y su resultado si fué satisfactorio.

Las ratas, ratones y conejos tratadas con solución de potasa al 5 y 10o/o respectivamente y calentados hasta ebullición, se dañaron totalmente.

DISCUSION

Hay controversia acerca de la fijación de los especímenes para trabajos de este

tipo. Dos de los fijadores más usados son el formol al 10o/o y el alcohol de 96 ° .

Dawson Cumley y Lipman por ejemplo, utilizaron alcohol; Williams encuentra que tejidos fijados durante una semana en formol al 10o/o pueden ser mejor manejados durante la maceración con potasa. También anota que los fijados en alcohol corren constante peligro de llegar muy pronto al punto de maceración total que ocasiona destrucción de la pieza; además -continúa- dicha destrucción rara vez ocurre si son fijados en formol y no se requiere una vigilancia constante para prevenirla; también emplean formol Williams y Sedra. En este trabajo utilizamos con éxito ambos fijadores.

Cuando se trabaja en transparentado y tinción de especímenes a veces se le dá la paternidad de dicho trabajo a determinado investigador. Fué común que algunos docentes preguntaran si el presente trabajo seguía la técnica de Dawson, cuando sabemos que 29 años antes que él, Schultze aclaró tejidos utilizando potasa al 1o/o. El uso de la alizarina para teñir data de 1914 con Gottlieb.

Hoy se conocen varias alizarinas con diversos usos según sus formas, entre ellas: alizarina roja S, alizarina roja, alizarina monosulfato de sodio, alizarina VI, Ia, V y rojo de alizarina II AB. Desafortunadamente a menudo se presentan confusiones debido a que los fabricantes no solo le dan nombres diferentes, sino que omiten su fórmula la cual guiaría a los experimentadores pues las alizarinas antes anotadas reaccionan de modo muy parecido con el hueso, además de que su fórmula química es muy similar.

CUADRO 4

Tinción con alizarina roja

Año	Autor	Concentración	Tiempo de acción
1926	Dawson	1: 10,000	hasta teñir
1938	Richmond y Bennett	0.1	7 a 14 días
1939	Cumley y col.	8	3 a 12 horas
1941	Williams	gotas	24 horas
1952	Green	0.5	5 días

Datos tomados de la tabla original de
Jensch. Stain Techn. 41:180

Dawson en 1926 (6) usó la técnica de Mall (23) para aclarar y desarrolló el método de tinción en huesos de rata utilizando alizarina roja S.

En el presente trabajo, se utilizó alizarina roja de la casa Carlo Erba de Milán con magníficos resultados.

El paso de los especímenes por la solución de alizarina es uno de los más delicados, por tal motivo en las técnicas empleadas se utilizaron varias concentraciones (0.1o/o, 0.2o/o y solución alcohólica saturada). Es de interés comparar estas concentraciones, con las utilizadas por otros autores de acuerdo a los datos que presenta Jensch (20).

En la tabla original de Jensch (10), autores como Schultze (1897), Mall (1902), Lipman (1935), Hood y Neil (1948), Sedra (1950), St. Amand (1950), omiten

la concentración de la alizarina y algunos como Schultze, Mall, Lipman y St. Amand omiten además el tiempo.

Cumley y Griffin (5) anotan que el método de aclaramiento con glicerina parece no producir la transparencia obtenida en preparaciones aclaradas en varios aceites. Obtienen buenos resultados utilizando potasa y glicerina con peces muy delgados.

CONCLUSIONES

1. Aunque algunos autores (5) (6) (22) (26) prefieren y recomiendan el uso del alcohol como fijador, otros (20) (28) (31) (35) y (36), - hacen lo mismo con el formol. En este trabajo después de ensayar ampliamente con ambos, concluimos que dan buenos resultados si se utilizan adecuadamente.

- 2.- Los especímenes fijados previamente en zenker no marcharon con las técnicas.
- 3.- La maceración con potasa (que es indispensable) y la tinción con alizarina y en un caso (técnica D) azul de toluidina, requieren especial cuidado. En dichos pasos tuvimos los primeros fracasos al iniciar este trabajo, debido, entre otras causas, a que ciertos ejemplares se sobretñieron y no aclararon posteriormente, o aclararon muy poco después de 12 meses más o menos de tratamiento.
- 4.- Utilizamos con resultado óptimo, tiempos de fijación y maceración determinados.
- 5.- La solución de cellosolve y salicilato de metilo (1: 1) se empleó con éxito para deshidratar y aclarar al mismo tiempo.
- 6.- De acuerdo con el tiempo (11 meses más o menos) que llevan teñidos algunos de los especímenes de este trabajo y por las observaciones hechas por Hollister (15) en esqueletos de peces igualmente teñidos y guardados durante varios años, podemos concluir también que no se decoloran.
- 7.- A pesar de lo anotado por algunos autores (15) (5), la alizarina utilizada por nosotros no es soluble en agua destilada.
- 8.- Se utilizó con éxito azul de toluidina para teñir cartílago.
- 9.- Los tejidos aclarados con salicilato de metilo presentan el inconveniente de ser muy poco flexibles.
- 10.- El uso de potasa, alizarina y cellosolve para aclarar, teñir y deshidratar respectivamente, tiene ventajas sobre otros metodos en los que los especímenes son macerados y sus huesos son separados y tratados. Dichas ventajas (12) son: a).- No hay pérdidas de huesos pequeños, b).- Los huesos permanecen en su posición original, c).- Se identifican fácilmente, d).- Una vez concluido el trabajo, los huesos se pueden desarticular, e).- Se pueden procesar muchos animales simultáneamente, sin peligro de que se mezclen sus huesos.
- 11.- Una de las ventajas de la alizarina sobre otros colorantes es que la tinción de las superficies óseas es irreversible y otra es la simplicidad de su proporción (38). La tetraciclina es también fácil de preparar pero la tinción no es firme.

SYNOPSIS

Technics have been used that permit the differentiation of osseous from cartilaginous tissues of the *cobayo* (*Claviacobaya*).

Osseus structures, well stained and cleared, of *cobayos* of 15-31 days after gestation were obtained.

In addition, modified technics of staining and clearing that gave satisfactory results have been used.

Eight and 10o/o formalin and 96o/o ethyl alcohol have proved to be adequate fixatives. New concentrations of potassium hydroxide and alizarin accompanied by an increase of temperature have been used. Solutions of cellosolve and methyl salicilate have been used satisfactorily to perform simultaneous dehydration and clearing of human foetus.

Finally in this paper, a collection of preparations that show the processes of ossification and the skeletal structures are presented, without recurring to a laborious dissection that endangers delicate bones. This is very advantageous in teaching and research.

REFERENCIAS

- 1.- BARROW, M. V. et al, 1969. The use of acrylamide gel in immobilizing alizarin stained skeletal preparations. *Stain Techn.* 44: 162-4.
- 2.- BURDI, A.R. 1965. Toluidine blue-alizarin reds staining of cartilage and bone in wholemount skeletons in vitro. *Stain Techn.* 40: 45-8.
- 3.- BURDI, R. and FLECKER, K. 1968. Differential staining of cartilage and bone in the intac chick embryonic skeleton in vitro. *Stain Techn.* 43: 47-48.
- 4.- CRARY, D. D. 1962. Modified benzol alcohol clearing of alizarin stained specimens without loss of flexibility. *Stain Techn.*, 37: 124-5.
- 5.- CUMLEY, R. W., J. F. CROW and A. B. GRIFFIN, 1939. Clearing specimens for the demonstration of bone. *Stain Techn.*, 14: 7-11.
- 6.- DAWSON, A. B. 1926. A note on the staining of the skeleton of cleared specimens in alizarin red S. *Stain Techn.*, 1: 123-4.
- 7.- DIXON, A. D. and D. A. N. HOYTE 1959. Autoradiographic and alizarin technique in the study skull growth. *J. Anat., Lond.*, 93: 589.
- 8.- DIXON, A. D. and HOYTE, D. A. N. 1963. A comparison of autoradiographic and alizarin techniques in the study of bone growth. *Anat. Rec.* 145: 101-113.
- 9.- DRURY, H. F. 1941. Amylacetate as a clearing agent for embryonic material. *Stain Techn.*, 16: 21-22.
- 10.- FERNANDES, J. 1955. El alizarin-sulfonato de sodio en microscopia de fluorescencia del hueso. *Biológica Santiago*, 20: 143-44.
- 11.- GAMBLE, J. T. 1945. A combination bleaching-clearing agent and its use in the processing og "spalteholz" preparations. *Stain Techn.*, 20: 127-8.
- 12.- GURR, E. 1962. Stainin animal tissues practical and theoretical Alizarin red, S. for calcium deposits in cartilaginous an embryonic bone. Leonard Hill Limited London 124, 126-7.
- 13.- GREEN, M.C. 1952. A rapid method for clearing and staining specimens for the demonstration of bone. *Ohio J. Sci.*, 52: 31-3.

- 14.- HILL, A. H. 1939. Fetal age assessment by centers of ossification. *Am Jour. Phys. Anthropol.*, 24: 251-272.
- 15.- HOLLISTER GLORIA, 1934. Clearing and dyeing fish for bone study. *Zoologica*, No. 10: 89-101.
- 16.- HOOD, R. C. W. S., and NEIL, W. 1948. A modification of alizarin red S. Technic for demostrating bone formation. *Stain Techn.* 23: 209-18.
- 17.- HOYTE, D. A. N. 1960. Alizarin as an indicator of bone growth *Am. J. Anat.*, 94: 432-42.
- 18.- Hoyte, D.A. N. 1961. The postnatal growth of the ear capsule in the rabbit *Am. J. Anat.*, 108: 1-12.
- 19.- HUMASON, G. L. FREEMAN, W.H. 1962. Formación de hueso. Método de alizarina roja S. para embriones. *Animal Tissue Techniques*, 172-174.
- 20.- HENSH, R. P., et al. 1966. Rapid schedules for clearing and alizarin red S staining of fetal rat bone. *Stain. Techn.*, 41: 179-183.
- 21.- LEBOLOND, C. R., G. W. WILKINSON, L. F. BELANCUER and J. ROBICHON 1950. Radioautographic visualization of bone formation on the rat. *Am. J. Anat.* 86: 289-349.
- 22.- LIPMAN, J.J. 1935. Staining the skeleton of cleared embryos with alizarin red S. *Stain Techn.*, 10: 61-63.
- 23.- MALL, F. P. 1906. On ossification conters in human embryos less than one hundred days old. *Am. J. Anat.*, 5: 433-58.
- 24.- MALCOLM, JOLLIE. 1962. *Chordate Morphology*. Reinhold Publishing Corporation, New York.
- 25.- MC MANUS, J.F.A., M.D. and Robert W. Mowry, 1963. *Staining methods hitologic and histochemical*. Hoeber Medical Division Harper and Row Publisher, New York.
- 26.- NELSEN, O. E., 1953 *Comparative Embriology of the vertebrates*. Mc. Graw-Hill Book Company, Inc. New. York.
- 27.- NOBACK, E., CHARLES R. 1944. Demonstrating the osseus skeleton of human embryos and fetuses. *Stain Techn.*, 19: 51-53.
- 28.- ROMER, A.S. 1966. *Anatomía Comparada (vertebrados)* Edit. Interamericana S.A. México 212-22.
- 29.- RICHMOND, G. W. and BENNETT, L. 1938. Cleating and staining of embryos for demostrating ossification. *Stein Techn.*, 13: 77-79.
- 30.- SEDRA, S. N. 1948. Making dry preparations of vertebrate material. *Stain Techn.*, 25: 205-7.
- 31.- SEDRA, S.N. 1950. Decreasing the time required for making an alizarin skeleton preparation. *Stain Techn.*, 25: 223-4.

- 32.- STAPELS, R.E. and SHCNELL, VIOLA. 1964. Refinements in rapid clearing technic in the KOH-alizarin red R. method for fetal bone. *Stein Techn.*, 39: 61-3.
- 33.- STOREY, E. 1968. In vivo staining by dis and trisazo dyes specially of bone and elastic tissue. *Stain. Techn.*, 43: 101-9.
- 34.- ST. AMAND., C. S. and St. AMAND. W. 1951. Shorteining maceration time for alizarin red S. preparations. *Stain Techn.*, 26: 271.
- 35.- STORER, T. I., and USINGER, R. L. 1961. *Zoología General*. Edic. Omega S.A. Barcelona.
- 36.- TRUE, R. M. 1947. Staining of embryonic and small mammlian skelital systems. *Stain. Techn.*, 22-107-8.
- 37.- VILMAN, H. 1969. The in vivo staining of bone with alizarin red S. *Journal of Ant.*, 105: 533-45.
- 38.- TRUE, R. M. 1948. Elimination of fat and protein prior to the selective staning fo bone. *Stain Techn.*, 23: 119-22.
- 39.- WILLIAMS, T. W. 1941. Alizarin red S. and toluidine blue for differentiating adult embryonic bone and cartilage. *Stain. Techn.*, 16: 23-5.

INFECCION DE SUPERFICIES QUEMADAS

II. EPIDEMIOLOGIA DE LA COLONIZACION POR *Pseudomonas aeruginosa*

Federico Díaz. *

Lilian Alvarez G. **

María C. Ortega C. ***

Alvaro Uribe P. ****

Bernardo Ochoa A. *****

RESUMEN.

Se hace un análisis epidemiológico de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en una Unidad de niños quemados, empleando un sistema de serogrupos para clasificar los aislamientos y una reacción de hemaglutinación indirecta para titular los anticuerpos en los pacientes; se halló que la colonización por *Pseudomonas* ocurre más comúnmente en la segunda semana de hospitalización y, generalmente, se debe a un solo serogrupo; los serogrupos I, II y III fueron los más frecuentemente presentes pudiéndose considerar como una endemia persistente; por un período de 2 meses una diseminación epidémica del serogrupo III se superpuso a la endemia; los modelos más comunes de colonización de los pacientes fueron la presencia esporádica de un solo serogrupo o su persistencia por varias semanas; aproximadamente la mitad de los niños exhibieron una respuesta de anticuerpos específica la cual sugiere infección activa por *Pseudomonas*.

Entre las bacterias oportunistas que pueden infectar las quemaduras la *Pseudomonas aeruginosa* ocupa un lugar sobresaliente por la gravedad de los cuadros clínicos, tanto locales como sistémicos, a que puede dar lugar (1, 2, 3, 4, 5). En un trabajo nuestro, previamente publicado

(6), se demostró que en la Unidad de Quemados del Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario de Medellín, la *P.aeruginosa*. se hallaba, en uno u otro momento, en 85 de los 235 (36.1o/o) pacientes longitudinalmente seguidos, siendo el segundo microorganismo

* Profesor Asociado, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

** Técnica del Laboratorio de Bacteriología.

*** Instructora de Bacteriología, Escuela de Técnicas de Laboratorio, Universidad de Antioquia.

**** Director del Laboratorio de Bacteriología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

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

en frecuencia después del *Staphylococcus aureus*; se halló, además, que la frecuencia de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* estaba en relación directa con la extensión de la quemadura y aumentaba significativamente en la segunda semana de hospitalización en relación con la primera; también se detectó la ocurrencia de una elevación considerable y transitoria en la frecuencia de aislamiento del microorganismo, sugestiva de diseminación epidémica.

En el presente informe tratamos de puntualizar otros aspectos epidemiológicos de la colonización por *P. aeruginosa* en la Unidad de Quemados arriba aludida, con base en el mismo grupo de pacientes y en los mismos aislamientos del microorganismo, pero empleando dos técnicas de laboratorio adicionales, a saber: la clasificación serológica de las cepas y la titulación de los anticuerpos específicos. Se incluyeron, además, los aislamientos de *P.aeruginosa* hechos en una serie adicional de pacientes quemados atendidos en la misma Unidad y, para propósito de comparación, se analizaron las cepas de este mismo microorganismo aisladas durante el período del estudio, pero en otros laboratorios y a partir de muestras diferentes de las de quemaduras (*).

MATERIALES Y METODOS.

Los pacientes incluídos en el estudio, los procedimientos de cultivo utilizados y sus correspondientes resultados fueron descritos previamente (6); tales procedimientos permitían aislar las bacterias y microaeró-

filas presentes en la muestra, pero se puso especial énfasis en el análisis minucioso de las cepas de *P.aeruginosa* las cuales se clasificaron mediante reacciones de aglutinación en lámina, con antisueros contra sus antígenos somáticos, siguiendo el sistema propuesto por Muraschi (**)(7); para la aglutinación se hizo una suspensión en solución salina del crecimiento de la cepa por 24 horas en Agar Triple Azúcar Hierro (***) ; una gota de la suspensión se mezcló sobre un portaobjetos con una gota de cada uno de los antisueros, a dilución adecuada, tomando como positiva aquélla mezcla que daba aglutinación rápida y completa.

Una vez clasificados los aislamientos se hizo titulación de anticuerpos frente a los antígenos somáticos de los serogrupos de *P.aeruginosa* demostrados en el paciente, empleando para ello las técnicas de hemaglutinación indirecta e inhibición de la hemaglutinación (8,9) que, seguidamente, se resumen:

a) Antígenos:

Las *Pseudomonas* se cultivaron a 37° C por 24 horas, en cajas de Petri con Agar Infusión de cerebro y corazón (*) y el crecimiento de 10 cajas se suspendió en 25 c.c. de solución amortiguadora de fostato (pH 7.2). La suspensión se calentó en baño maría hirviendo dos horas y después se centrifugó, en ultracentrífuga refrigerada (- 15° C), por 10 minutos a 19.000 G. El sobrenadante así obtenido contiene

(*) Laboratorios de Micología y Bacteriología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, Laboratorio Clínico del Hospital Universitario, Laboratorio de la Clínica León XIII del ICSS y laboratorios privados.

(**) Muraschi resume en un sólo sistema las clasificaciones propuestas por Verder (números romanos) y por Habs (números arábigos).

(***) Triple Sugar Iron Agar, Difco Laboratories, Detroit, Michigan.

el antígeno somático lipopolisacárido del microorganismo.

b) *Preparación de los glóbulos rojos:*

Glóbulos rojos del grupo O, recogidos con EDTA (***) como anti-coagulante, se suspendieron a una concentración del 2.5o/o y luego se lavaron tres veces; tanto la suspensión como los lavados se hicieron en la solución amortiguadora de fosfatos (pH 7.2); a continuación alcuotas de la suspensión se mezclaron con el antígeno somático en estudio, diluído al 1:10 en la misma solución amortiguadora. La mezcla se incubó a 37° C por 30 minutos y luego, para remover el antígeno no adherido a los glóbulos rojos, se hicieron tres lavados más; finalmente se resuspendieron los glóbulos a su concentración original.

c) *Titulación de los Anticuerpos:*

Los sueros se conservaron a -20° C hasta el momento de la titulación y se usaron sin inactivación previa; diluciones seriadas de cada suero (0.2 c.c.) se mezclaron con 0.2 c.c. de eritrocitos modificados con el antígeno somático del serogrupo en estudio y, tras una incubación similar a las anteriores y dos minutos de centrifugación a 1.300 G., se leyó macroscópicamente la hemaglutinación tomando como título la dilución más alta que todavía exhibiera grupos visibles.

Los varios sueros de cada paciente se probaron con todos los antígenos somáticos representativos de sus propios aislamientos; para propósitos de control se usaron antígenos somáticos de Salmonella y Shigella; la respuesta de anticuerpos se consideró significativa cuando el título había aumentado al menos 4 veces, sin un cambio paralelo en el nivel de anticuerpos contra los antígenos de las enterobacterias, o bien cuando el título de anticuerpos contra el antígeno somático de la *Pseudomonas* era al menos 4 veces más alto que contra los antígenos de control.

RESULTADOS.

a) *Momento de la colonización:*

Con el fin de determinar en qué momento de la estadía hospitalaria se detectaba por primera vez la colonización por *Paeruginosa*, se restringió el análisis a los 43 pacientes colonizados cuyo primer cultivo se hizo en un lapso menor de 4 días a partir del ingreso; en este grupo la colonización inicial tuvo lugar, principalmente, en la segunda semana (58.1o/o) como puede verse en el Cuadro No. 1.

b) *Infección simple e infección mixta:*

Fué más común la infección por un solo serogrupo (76.5o/o) que la presencia simultánea de más de un serogrupo (23.5o/o) (Cuadro No. 2).

(*) Brain Hearth Infusion Agar, Difco Laboratories, Detroit, Michigan.

(**) Acido Etilen-Diamino-Tetracético.

CUADRO No. 1

MOMENTO DE LA PRIMERA DEMOSTRACION DE COLONIZACION POR

P. aeruginosa

EN NIÑOS QUEMADOS

<i>Semanas</i>	<i>No. de Pa- cientes</i>	<i>o/o Colonización</i>
Primera	13	30.2
Segunda	25	58.1
Tercera o ulteriores	5	11.7
TOTAL	43	100.0

CUADRO No. 2

INFECCION SIMPLE Vs. INFECCION MIXTA POR *P. aeruginosa*

<i>P. aeruginosa</i>					
<i>un serogrupo</i>		<i>más de un serogrupo</i>		<i>Total</i>	
<i>No.</i>	<i>o/o</i>	<i>No.</i>	<i>o/o</i>	<i>No.</i>	<i>o/o</i>
78	76.5	24	23.5	102	100.0

c) *Frecuencia de los distintos serogrupos:*

Los resultados de la clasificación serológica de las cepas de *P. aeruginosa* procedentes de quemaduras y de otros tipos de muestras, están resumidos, respectivamente, en los cuadros Nos. 3 y 4, para cuya elaboración se definieron, arbitrariamente, las siguientes categorías: 1) "Predominantes" los serogrupos que representaban más del 10.0o/o de las cepas; 2) "Comunes" aquellos que constituían entre 5.0o/o y 10.0o/o de las mismas y 3) "Ocasionales" los hallados con una frecuencia menor del 5.0o/o. El análisis de los cuadros permite observar que en ambas series de pacientes predominaron los serogrupos I, II y III a los cuales se añadió, en los quemados, el serogrupo 4 (*) y en los no quemados el IV (**); el total combinado de los serogrupos predominantes fué de 83.0o/o para los quemados y de 79.0o/o para los no quemados.

d) *Frecuencia de serogrupos en pacientes hospitalizados y extrahospitalarios:*

Se estableció una comparación entre los serogrupos de *P. aeruginosa* procedentes de pacientes del Hospital Universitario, quemados o con otros tipos de problemas, y los de las cepas de pacientes de otras instituciones. El Cuadro No. 5 presenta los resultados, de los cuales se infiere que los serogrupos I y III fueron más frecuentes en los

aislamientos de pacientes hospitalizados, en tanto que el II, el IV y el VI lo fueron en las cepas de pacientes extrahospitalarios. Las diferencias demostradas tienen significación estadística.

e) *Frecuencia mensual de aislamiento de P. aeruginosa:*

El análisis de la frecuencia mensual de aislamiento de *P. aeruginosa* arroja los resultados que resume el gráfico No. 1: puede notarse que la mayor parte del tiempo tal frecuencia se mantuvo por debajo de un 30.0o/o de cultivos positivos y que alrededor del séptimo mes experimentó una elevación considerable, aunque transitoria; un análisis más minucioso del período de esta elevación (gráfico No. 2) muestra que la frecuencia se elevó de un 10.0o/o, en la semana 21, a un 55.5o/o en las semanas 24 y 25 y luego disminuyó a niveles más bajos hacia las semanas 28 a 30.

En el lapso comprendido entre las semanas 21 y 30 se aislaron 31 cepas de *P. aeruginosa* de las cuales 24 (77.4o/o) pertenecían al serogrupo III.

f) *Persistencia de serogrupos de P. aeruginosa en la Unidad:*

A este respecto se pudieron establecer cuatro patrones diferentes, a saber (Gráfico No. 3): *Patrón A*: lo constituyó la persistencia del serogrupo III durante la mayor parte del estudio. *Patrón B*: lo formaron

(*) Según Habs.
(**) Según Verder.

CUADRO No. 3

CLASIFICACION SEROLOGICA DE CEPAS DE *P.aeruginosa* AISLADAS DE PACIENTES QUEMADOS

SEROGRUPOS	PREDOMINANTES				COMUNES		OCASIONALES					TOTAL
	I	II	III	4*	VIII	X	IV**	V	VI	IX	10	
No. de Cepas	60	37	60	29	12	12	6	2	4	1	1	224
o/o	26.8	16.5	26.8	12.9	5.4	5.4	2.7	0.9	1.8	0.4	0.4	100.0

* Según Habs

** Según Verder

CUADRO No. 4

CLASIFICACION SEROLOGICA DE CEPAS DE *P. aeruginosa* AISLADAS DE PACIENTES CON ENFERMEDADES DIFERENTES DE QUEMADURAS

SEROGRUPOS	PREDOMINANTES				COMUNES		OCASIONALES					TOTAL
	I	II	III	IV**	VI	4*	VII	VIII	IX	X	10	
No. de Cepas	91	80	121	47	42	22	7	6	7	5	1	429
o/o	21.2	18.6	28.3	10.9	9.7	5.1	1.7	1.4	1.7	1.2	0.2	100.0

* Según Habs

** Según Verder

CUADRO No. 5

FRECUENCIA DE SEROGRUPOS DE *P. aeruginosa* en PACIENTES

HOSPITALIZADOS Y EXTRAHOSPITALARIOS

DESCRIPCION	SERO-GRUPO	EN PACIENTES				P menor de
		Hospitalarios (1)		Extrahospital. (2)		
		No.	o/o	No.	o/o.	
Más Frecuentes en pacientes Hospitalizados	I	122	26.5	29	15.1	0.06
	III	142	30.8	39	20.3	0.3
Más frecuentes en pacientes extrahospitalarios	II	68	14.7	49	25.5	0.3
	IV	30	6.5	23	12.0	3.0
	VI	23	5.0	23	12.0	0.6

(1) Sobre 461 cepas

(2) Sobre 192 cepas

los serogrupos I, II y 4, cada uno de los cuales estuvo presente, en forma continua, por un período de 14 semanas o más. *Patrón C*: consistió en la aparición esporádica y por cortos períodos del serogrupo IV. *Patrón D*: formado por los serogrupos que aparecieron una sola vez en el curso del seguimiento y ello por períodos menores de 8 semanas: V, VI, VIII, IX y X.

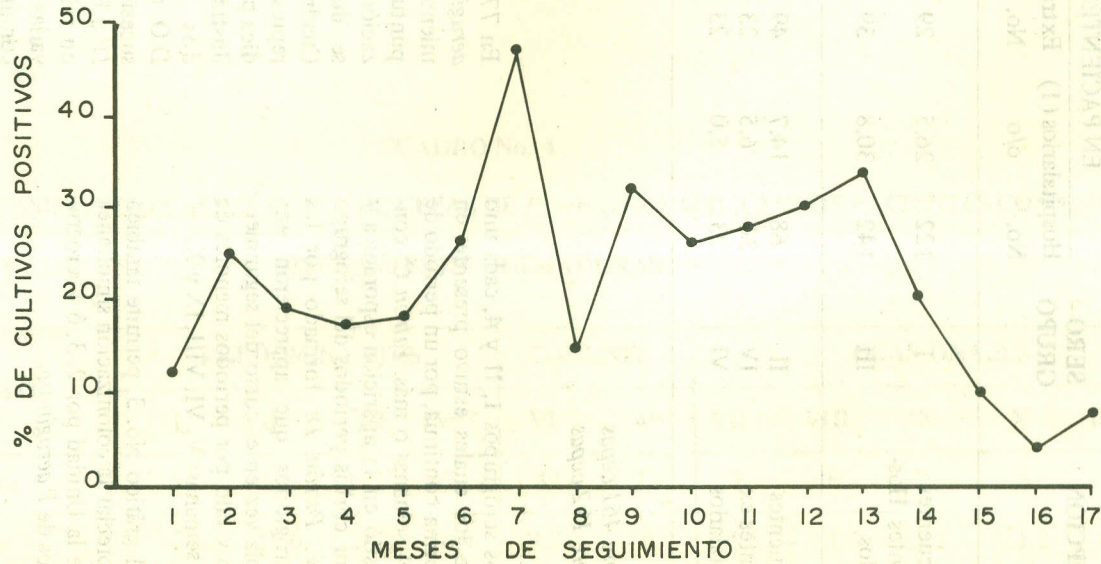
El gráfico No. 3, permite también apreciar la colonización simultánea de la Unidad por 2, 3, ó 4 serogrupos de *P.aeruginosa*.

g) *Persistencia de los serogrupos de P. aeruginosa en los pacientes:*

En 77 niños, de quienes se aisló *P. aeruginosa* y tuvieron un seguimiento mínimo de 3 semanas, se puntualizaron modelos de colonización por el microorganismo que se ilustran, con ejemplos, en el Cuadro No. 6: *I*: el paciente G.M. representa la colonización esporádica por un solo serogrupo. *II*: J.R. ilustra la presencia simultánea de dos serogrupos diferentes. *III*: D.O. es un ejemplo de la aparición sucesiva de distintos serogrupos y, *IV*: J.P. es uno de los casos en que un mismo serogrupo persistió por varias semanas. Los modelos más comunmente hallados fueron el primero (41.5o/o) y el cuarto (32.5o/o); con frecuencias meno-

GRAFICA Nº I ^x

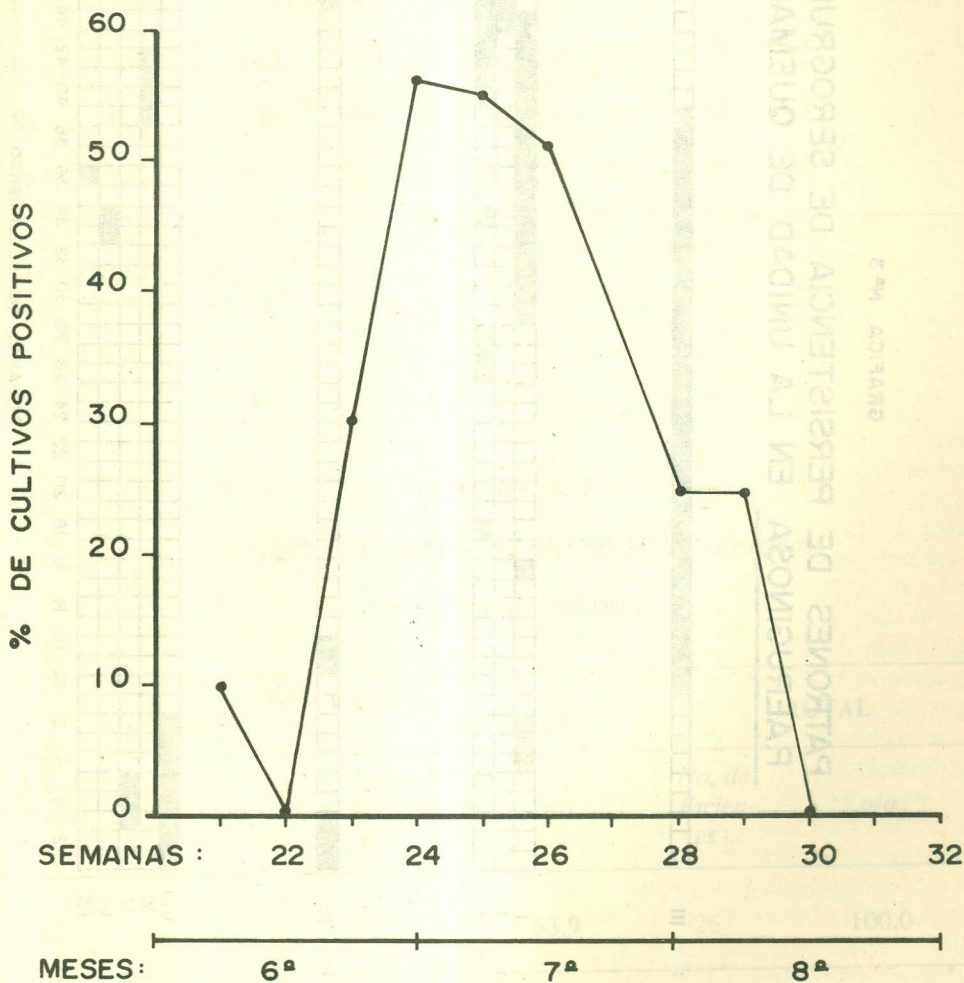
TASA MENSUAL DE AISLAMIENTO DE P. AERUGINOSA



^x TOMADO DE REFERENCIA 6

GRAFICA Nº 2^x

FRECUENCIA SEMANAL DE AISLA-
MIENTO DE P.AERUGINOSA (6-8 meses)



^x TOMADO DE REFERENCIA 6

CUADRO No. 6

MODELOS DE PERSISTENCIA DE *P. aeruginosa* EN 77 NIÑOS

QUEMADOS

MO- DE- LO	PACIENTE	SEROGRUPOS POR SEMANA						TOTAL	
		1a.	2a.	3a.	4a.	5a.	6a.	No.	o/o
I	G.M.	Neg.(1)	Neg.	Neg.	II	Neg.	Neg.	32	41.5
II	J.R.	Neg.	VIII	VIII	Neg.	Neg.	Neg.	8	10.4
III	D.O.	VIII	Neg.	III	4	III	Neg.	12	15.5
IV	J.P.	III	III	III	III	(2)	III	25	32.5

(1) *Cultivo Negativo*

(2) *No se hizo cultivo.*

CUADRO No. 7

RESPUESTA DE ANTICUERPOS CONTRA *P. aeruginosa*

EN NIÑOS QUEMADOS

No. de Pacien- tes	ANTICUERPOS		No. de Pacien- tes	No. de Pacien- tes	TOTAL
	PRESENTES	AUSENTES			
	o/o		o/o		o/o
12	46.1	14	53.9	26	100.0

res se encontraron el segundo y el tercer modelos (10.40/o y 15.50/o respectivamente).

h) *Títulos de anticuerpos contra Pseudomonas:*

La respuesta de anticuerpos contra *Pseudomonas aeruginosa* pudo documentarse en 12 (46.10/o) de los 26 niños en quienes se dispuso de nuestras seriadas de suero (Cuadro No. 7).

DISCUSION.

Algunos aspectos epidemiológicos de la colonización por *P. aeruginosa* en salas para pacientes quemados han sido dilucidados por varios autores (11, 13, 14, 15, 16), de cuyos estudios se desprende la siguiente información: el microorganismo reside permanentemente en las lesiones de uno o varios pacientes y, también, en sitios del ambiente tales como las paredes y desagües de las pocetas y de los baños. A partir de estos reservorios la *Pseudomonas aeruginosa* puede colonizar las lesiones de nuevos pacientes, sirviéndole como vehículo de transmisión las manos del personal o la aspersión de líquido en el proceso de atención de los enfermos. No parece que, en general, la presencia de *Pseudomonas* en la flora normal intestinal juegue un papel importante en contaminar las quemaduras; siendo estas últimas muy propensas a la colonización por bacterias no es extraño que el papel de la *P. aeruginosa* en las salas de quemados haya sido descrito, variablemente, como "endemia con múltiples fuentes y vías de transferencia" (15) o como "situación hiperendémica por la concentración de muchos individuos susceptibles" (16).

Al profundizar en la epidemiología de esta colonización bacteriana, empleando diversos métodos de clasificación de los aislamientos, se ha podido determinar que élla reviste varias modalidades, cuales son: a) La persistencia de un tipo de *Pseudomonas aeruginosa*, en el paciente o en la sala, con o sin superposición ocasional de otro y otros tipos; b) La presencia, intermitente o esporádica, de un tipo del microorganismo; c) El compromiso simultáneo de varios pacientes por un mismo tipo, dentro de un corto lapso de tiempo, o sea la superposición de brotes epidémicos a la endemia persistente.

En cuanto a otros rasgos de interés, se ha visto que la colonización de la quemadura por *Pseudomonas* tiene lugar, más comúnmente, alrededor de los 9 días de hospitalización y que, al igual que en series de *Pseudomonas* aisladas de pacientes con problemas distintos a quemaduras, unos pocos tipos constituyen la mayor proporción de los aislamientos (12, 17, 18, 19, 20, 21).

A la luz de esta revisión se puede fácilmente concluir que la mayoría de los hallazgos de nuestra investigación encajan, justamente, en el modelo epidemiológico descrito; en efecto: pudimos demostrar la mayor frecuencia de comienzo de la colonización en la segunda semana de estadía hospitalaria y la ocurrencia de colonización mixta, simultánea o sucesiva, por más de un serogrupo de *P. aeruginosa*; se evidenció, así mismo, el predominio de ciertos serogrupos del microorganismo, a saber: I, II y III (Cuadros Nos. 3 y 4) tanto en los pacientes quemados como en los que sufrían de otras enfermedades; se puso de manifiesto la endemia persistente en la Unidad, debida a unos pocos serogrupos tales como: III, I, II y 4 (gráfico

No. 3) y, también, la superposición, a esta epidemia, de un brote epidémico causado por el serogrupo III entre el 6o. y el 8o. meses de seguimiento (gráfico No.2).

Estos análisis epidemiológicos minuciosos están basados en la posibilidad de clasificar, de alguna manera, los aislamientos del microorganismo en cuestión; en el caso de la *P. aeruginosa* se dispone de tres procedimientos para tal fin: a) La determinación de los antígenos (7) que fué empleada en este trabajo; b) El estudio de la susceptibilidad del microorganismo a bacteriófagos específicos (10, 22, 23, 24, 25) y c) El que se basa en la determinación de la sensibilidad a las bacteriocinas (o piocinas) de la propia *Pseudomonas* (10, 14, 18, 22, 24); la proporción de aislamientos de *Pseudomonas* que pueden ser tipificadas por cada uno de los métodos es variable según las modalidades técnicas empleadas; el estudio de los antígenos somáticos ha permitido clasificar el 82o/o de las cepas aisladas de pacientes con enfermedades neoplásicas (21), el 55o/o de las de niños con fibrosis quística (12) y el total de las procedentes de los niños quemados que conforman este estudio. Hay acuerdo en que una combinación de métodos de clasificación permite análisis epidemiológicos más finamente discriminativos (11).

La presencia, en una superficie mucosa o en un área quemada, de la *P. aeruginosa* o de otros microorganismos que pueden ser parte de la flora ambiental o corporal no implica, necesariamente, que esté desempeñando un papel patógeno activo; precisamente, es en estos casos donde se hallan las mayores dificultades para interpretar el significado de un aislamiento, en términos de infección activa versus colonización superficial inofensiva. Fuera del enfoque bacteriológico cuantitativo que se ha empleado para dilucidar la significa-

ción de microorganismos aislados de quemaduras (26) y de otros sitios tales como el árbol respiratorio (27, 28), se ha propuesto (12, 21, 29, 30, 31) que la demostración de una respuesta específica de anticuerpos, es un dato a favor de patogenicidad activa. La base de tal hipótesis es que el microorganismo patógeno exhibe su poder de penetrar más allá de los tejidos superficiales, llegando a ponerse en contacto con células del sistema inmune. Actuando sobre esta base se determinaron los anticuerpos contra el serogrupo infectante de *P. aeruginosa*, en una serie de niños; el hallazgo de que un 46.1o/o habían respondido específicamente (Cuadro No. 7) sugiere que, al menos en ellos, la presencia de la *Pseudomonas* no era una inofensiva colonización superficial sino una lesión activa.

SYNOPSIS.

A survey was conducted to elucidate the epidemiological features of *Pseudomonas aeruginosa* colonization of a Children's Burns Unit. We used a serogrouping system for the classification of strains and an indirect hemagglutination test for the titration of specific antibodies.

It was found that, in most cases, colonization started in the second week of the hospital stay and was due to a single serogroup of *Pseudomonas*; certain serogroups, namely: I, II and III predominated throughout the study and they were regarded as endemic in the Unit; serogroup III reached epidemic proportions for a limited period of time.

The two most important patterns of colonization in the individual patient were: a)

The sporadic presence of a single serogroup an b) The persistence of a single serogroup for prolonged periods of time.

The demonstration of specific antibody response suggested that, in at least half of the patients, *Pseudomonas aeruginosa* was an active pathogen.

AGRADECIMIENTO.

A la doctora Angela Restrepo, al doctor Gonzalo Aristizábal, al doctor José Vélez y a la Señorita Amparo Gentil, por el suministro de cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

REFERENCIAS

1. Polk, H.C. Treatment of severe burns with aqueous silver nitrate (0.5o/o). Ann. Surg. 164: 753, 1966.
2. Forkner, C.E. y Col. *Pseudomonas* septicemia. Observations on twenty-three cases. Am. J. Med. 25: 877, 1958.
3. Rabin, E. R. y col. Fatal *Pseudomonas* infection in burned patients. New Engl. J. Med. 265: 1225, 1961.
4. Dineen, P. Basic problem of infected burn. New York State J. Med. 70: 1638, 1970.
5. Foley, F.D. The Burn Autopsy. Fatal complications of burns. Am. J. Clin. Path. 52: 1, 1969.
6. Díaz, F. y col. Infección de superficies quemadas. I. Aspectos Bacteriológicos y Epidemiológicos. Ant. Med. Vol. 23 (5-6): 327, 1973.
7. Muraschi, T.F. y col. Serologic types of *Pseudomonas aeruginosa* based on heat stable O antigens: correlation of Habs' (European) and Verder and Evans' (North American) classifications. J. Infect. Dis 116: 84, 1966.
8. Neter, E.; Westphal, O; Lüderitz, O; Gorzyinski, E. The bacterial hemagglutination test for the demonstration of antibodies to enterobacteriaceae. Ann. N. Y. Acad. Sci. 66: 141-156, 1956.
9. Neter, E. Indirect bacterial hemagglutination and its application to the study of bacterial antigens and serologic diagnosis. Path. Microbiol. 28: 859, 1965.
10. Hedberg, M. Acetamide agar medium, selective for *Pseudomonas aeruginosa*. Appl. Microbiol. 17: 481, 1969.
11. Edmons, P. et. al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in a Burns Hospital: surveillance by a combined typing system. Appl. Microbiol. 24: 219, 1972.

12. Díaz, F. y col. Serogroups of *Pseudomonas aeruginosa* and the immune response of patients with Cystic Fibrosis. J. Infect. Dis. 121: 269, 1970.
13. Davis, B. y col. Gram negative Bacilli in burns. J. Clin. Path. 22: 634, 1969.
14. Kominos, S.D. y col. Mode of transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in a burn unit and an intensive care unit in a general hospital. Appl. Microbiol. 23: 309, 1972.
15. Lowbury, E.J.L. Control of infection with gram negative bacteria in patients at special risk. Proc. Roy. Soc. Med. 64: 986, 1971.
16. Parker, M.T. y col. Causes and prevention of sepsis due to gram negative bacteria. Proc. Roy. Soc. Med. 64: 979, 1971.
17. Matsumoto, H. y col. Serological and pyocine types of *Pseudomonas aeruginosa* from various sources. Jap. J. Microbiol. 12: 111, 1968.
18. Wahba, A.H. Hospital infection with *Pseudomonas pyocyanea*: An investigation by combined pyocine and serological typing method. Brit. Med. J. 1: 86, 1965.
19. Thörne, H. y col. Serological group differentiation of *Pseudomonas aeruginosa* from various sources. Acta. Veter. Scandinav. 7: 289, 1966.
20. Sandvik, O. Serological comparison between strains of *Pseudomonas aeruginosa* from human and animal sources. Acta. Path. Microbiol. Scandinav. 48: 56, 1960.
21. Díaz, F. y col. *Pseudomonas aeruginosa*: serogroups and the immune response in patients with reoplastic diseases. Amer. J. Med. Sci. 259: 340, 1970.
22. Edmons, P. y col. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in a burns hospital: evaluation of serological, bacteriophage and pyocin typing methods. Appl. Microbiol. 24: 213, 1972.
23. Meitert, T. y col. Utilization combinée du sérotypage et de la lysotypie des souches de *Pseudomonas aeruginosa* en vue d'approfondir les investigations épidémiologiques. Arch. Roum. Path. Exp. 25: 427, 1966.
24. Farmer, J.J. y col. Epidemiological fingerprinting of *Pseudomonas aeruginosa* by the production of and sensitivity to pyocin and bacteriophage. Appl. Microbiol. 18: 760, 1969.
25. Sjöberg, L. y col. Phage typing of *Pseudomonas aeruginosa*. Acta. Path. Microbiol. Scandinav. 74: 61, 1968.
26. Georgiade, N.G. y col. A comparison of methods for the quantitation of bacteria in burn wounds. Am. J. Clin. Path. 53: 35, 1970.
27. Pirtle, J. K. y col. Diagnostic and therapeutic advantages of serial quantitative cultures of fresh sputum in acute bacterial pneumonia. Amer. Rev. Resp. Dis. 100: 831, 1969.

28. Monroe, P.W. y col. Quantitation of microorganisms in sputum. *Appl. Microbiol.* 18: 214, 1969.
29. Reichel, N. y col. Antibody responses to bacterial antigens during exacerbations of chronic bronchitis. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 101: 238, 1970.
30. Burns, M.W. Precipitins to Klebsiella and other enterobacteria in the serum of patients with chronic respiratory disorders. *Lancet.* I: 383, 1968.
31. Doggett, R. G. y col. *Pseudomonas aeruginosa*: Immune status in patients with cystic fibrosis. *Inf. Imm.* 6: 628, 1972.

**SENSIBILIDAD "IN VITRO" DE 1.569 CEPAS DE VARIOS
GENEROS BACTERIANOS A LA CEFAZOLINA,
CEFAPIRINA Y OTROS ANTIBIOTICOS DE USO HOSPITALARIO.**

Dres. Alvaro Urube P.*

Hugo Trujillo S. **

Sra. Ester L. de Vidal ***

Srta. Yolanda Mejía M. ****

RESUMEN:

Se presenta la sensibilidad "in vitro" de 1.569 cepas de bacterias aisladas en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl por el método de dilución en caja de Petri con replicador múltiple a dos nuevas Cefalosporinas, Cefazolina y Cefapirina y a otros antibióticos de uso hospitalario. La Cefapirina y la Cefazolina se encontraron de gran actividad para el *Staphylococcus aureus* después de la Oxacilina. Para bacilos Gran negativos la Cefazolina fué superior a la Cefapirina pero menos efectiva que la Gentamicina y la Colimicina; en relación con la Kanamicina fué más efectiva que esta en un considerable grupo de bacterias.

La Cefazolina y la Cefapirina fueron más efectivas que la Cefalotina.

El amplio uso en la comunidad y en el ambiente hospitalario de los antibióticos ha producido a través del tiempo una selección de las cepas resistentes. Se ha observado que bacterias inicialmente sensibles a determinado antibiótico después de varios meses de intensa exposición se hacen resistentes. El conocimiento de éste fenómeno en forma periódica por los clínicos es de mucha importancia para la

selección adecuada de los quimioterápicos en determinado momento. También es de importancia conocer el comportamiento "in vitro" de nuestras cepas con los nuevos antibióticos con el objeto de actualizar y comprobar su eficacia en el medio hospitalario.

Por estas razones la Sección de Bacteriología del Laboratorio Clínico del Hospital

* Jefe Sección Bacteriológica. Laboratorio Clínico. Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

** Profesor Agregado de Pediatría. Jefe del Servicio de Infectados. Hospital Infantil.

*** Técnica del Laboratorio de Infectados. Servicio de Infectados. Hospital Infantil.

**** Técnica del Laboratorio Sección Bacteriología. Hospital Universitario San Vicente de Paúl.
Medellín - Colombia.

Universitario San Vicente de Paúl, informa trimestralmente el estado de sensibilidad a los antibióticos más usados de los gérmenes aislados de los especímenes clínicos y quirúrgicos que reciben. Recientemente incluimos en este estudio dos nuevos antibióticos del grupo de las Cefalosporinas, la Cefazolina y la Cefapirina.

El objeto del presente artículo es informar los resultados obtenidos en el estudio de la sensibilidad "in vitro" de 1.569 cepas de diferentes grupos bacterianos a 11 antibióticos.

MATERIAL Y METODOS

Los aislamientos se hicieron de muestras clínicas remitidas para estudio bacteriológico, provenientes de salas médicas y quirúrgicas, tanto de adultos como de niños del 1o. de Septiembre al 31 de Diciembre de 1.972.

Para el efecto se emplearon los métodos bacteriológicos de uso corriente. Una vez aislado y purificado el germen se determinó la concentración inhibitoria mínima utilizando 0.3, 1.25, 10 y 20 microgramos por ml. de Ampicilina, Cefalotina, Cefapirina, Cefazolina, Cloranfenicol, Colimicina, Gentamicina, Kanamicina, Tetraciclina. Para *Staphylococcus aureus* además Eritromicina, Oxacilina, y Penicilina G. Para *Escherichia coli* enteropatógeno Furazolidona y Neomicina. Con Gentamicina se utilizó una concentración de 2.5 y no se utilizó la de 20 microgramos. Con Penicilina G las concentraciones usadas fueron 0.007, 0.02, 0.6, 1.25, 2.5 unidades por mililitro. Estas concentraciones son recomendadas por varios centros hospitalarios norteamericanos (1) y

su promedio coresponde a los niveles sanguíneos obtenidos con las dosis terapéuticas de estos antibióticos. Se considera que 10 microgramos o menos es la concentración efectiva, excepto para Gentamicina que es de 5 microgramos y Penicilina G. que es de 1.25 U. o menos. El método empleado para determinar esta concentración inhibitoria mínima fué descrito por Steers (2), denominado método de dilución en caja de Petri con replicador múltiple.

La Cefazolina sólida es una Cefalosporina de amplio aspecto, bactericida semisintética, para uso parental. Químicamente es una sal sódica del ácido 7-(1-(11)-Tetrazolyacetamida)-3-(2-(5 methyl-1-1. 3,4-thiadiazoly)-thiomethyl)-A3 cepthem-4-carboxílico. La Cefapirina es una nueva Cefalosporina semisintética con espectro similar a la Cefalotina. Químicamente es 7-(D-4 pyridylthio)-acetamida) del ácido Cefalosporádico.

RESULTADOS:

Escherichia coli fué la bacteria más frecuentemente aislada (510 cepas). Noventa y siete por ciento de las cepas fueron sensibles a 5 mcg/ml. de Gentamicina, 53o/o. a 0.3 mcg/ml ó menos y 3o/o resistentes. Noventa y dos por ciento de las cepas fueron sensibles a 10 mcg/ml. de Colimicina, 47o/o a 0.3 mgr/ml. ó menos y 8o/o resistentes. El tercer antibiótico en efectividad fué la Cefazolina, 85o/o de las cepas fueron sensibles a 10 mcg/ml., pero solo el 4o/o a concentraciones de 0.3 mcg/ml. o menos. Le siguieron en efectividad la Kanamicina, Cefalotina, Tetraciclina, Cefapirina y finalmente la Ampicilina, esta última con 47o/o de cepas sensibles a 10 mcg/ml. y solo 1o/o a 0.3 mcg/ml. ó menos (Cuadro No.1).

CUADRO No. 1

GENERO ESCHERICHIA COLI

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE CEPAS INHIBIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS EN MICROGRAMOS POR MILILITRO.

Total de cepas estudiadas: 510

Concentraciones	=0.3	1.25	2.5	5	10	20
AMPICILINA	1	7		38	43	50
CEFALOTINA	0	7		35	63	77
CEFAPIRINA	0	6		26	45	67
CEFAZOLINA	4	53		80	85	88
COLIMICINA	47	90		91	92	93
GENTAMICINA	53	96	97	97	99	
KANAMICINA	4	49		64	65	65
TETRACICLINA	1	27		45	47	47

El Staphylococcus aureus ocupó el segundo lugar en frecuencia con 269 cepas. Solamente 42o/o fueron sensibles a 1.25 U/ml. de penicilina G y 10o/o a 0.007 U/ml. Cuarenta y cinco por ciento fueron muy resistentes a más de 2.5 U/ml. En cambio 98o/o fueron sensibles a 10 mcg/ml. de Oxacilina, 70o/o a 0.3 mcg/ml. ó menos y solo 2o/o resistentes. Noventa y siete por ciento fueron sensibles a 10 mcg/ml. de Cefalozina y Cefapirina, pero la Cefazolina presentó menos cepas sensibles a 0.3 mcg/ml. ó menos (32o/o Cefalozina, 60o/o Cefapirina). Siguió en orden de efectividad la Cefa-

lotina, Eritromicina, Ampicilina, Tetraciclina y por último Penicilina G. En cuanto a los antibióticos usados de preferencia para Gram negativos tuvieron los siguientes resultados frente al *S. aureus*: 100o/o de cepas sensibles a 5 mcg/ml. de Gentamicina y 97o/o a 0.3 mcg/ml. ó menos (Cuadro No. 2).

El género *Pseudomona* ocupó el tercer lugar con 208 cepas. Con Gentamicina presentó una sensibilidad del 97o/o a 5 mcg/ml., 25o/o a 0.3 mcg/ml. ó menos. Le siguió Colimicina con 56o/o de cepas sensibles a 10 mcg/ml. y solo 9o/o a con-

CUADRO No. 2

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE CEPAS INHIBIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS EN MICROGRAMOS POR MILILITRO

Total de cepas estudiadas: 269

Concentraciones	= 0.3	1.25	2.5	5	10	20
AMPICILINA	16	33		62	72	75
CEFALOTINA	43	90		91	95	96
CEFAPIRINA	60	91		96	97	97
CEFAZOLINA	32	91		97	97	98
ERITROMICINA	87	89		90	91	91
GENTAMICINA	97	99	100	100	100	
KANAMICINA	44	94		95	96	98
OXACILINA	70	96		97	98	98
TETRACICLINA	34	45		47	58	84
Concent. en unid. Para	0.007	0.02	0.6	1.25	2.5	
PENICILINA	10	13	27	42	55	

CUADRO No. 3

GENERO PSEDOMONA

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE CEPAS INHIBIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS EN MICROGRAMOS POR MILILITRO

Total de cepas estudiadas: 208

Concentraciones	= 0.3	1.25	2.5	5	10	20
AMPICILINA	1	1		2	4	8
CEFALOTINA	0	1		2	3	4
CEFAPIRINA	1	1		2	2	5
CEFAZOLINA	0	2		2	2	5
COLIMICINA	9	47		54	56	58
GENTAMICINA	26	70	93	97	99	
KANAMICINA	3	16		20	23	34
TETRACICLINA	1	6		17	20	38

centraciones de 0.3 mcg/ml. Los demás antibióticos fueron muy poco efectivos para éste germen (Cuadro No.3).

En el cuarto lugar de frecuencia el género *Klebsiella* sumó un total de 203 cepas. El 99o/o sensibles a 5 mcg/ml. de Gentamicina y el 61o/o a 0.3 mcg/ml. ó menos. Noventa y tres por ciento sensibles a 10 mcg/ml. de Colimicina y 35o/o a 0.3 mcg/ml. ó menos. La Cefalozina fué efectiva para el 83o/o de las cepas a concentraciones de 10 mcg/ml. y solo el 7o/o a

0.3 mcg/ml. ó menos. La Cefalotina fué efectiva para el 70o/o de las cepas a concentraciones de 10 mcg/ml. y el 16o/o a 1.25 mcg/ml. La Kanamicina a 10 mcg/ml. para el 58 o/o de las cepas. Los demás antibióticos no tuvieron mayor efectividad (Cuadro No.4).

El género *Enterobacter* con 90 cepas fué especialmente sensible a Gentamicina pues el 98o/o fueron inhibidas a concentraciones de 5 mcg/ml. Setenta y ocho por ciento fueron sensibles a 10 mcg/ml.

CUADRO No. 4

GENERO KLEBSIELLA

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE CEPAS INHIBIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS EN MICROGRAMOS POR MILILITRO

Total de cepas estudiadas: 202

Concentraciones	0.3	1.25	2.5	5	10	20
AMPICILINA	1	2		12	18	25
CEFALOTINA	0	16		54	70	81
CEFAPIRINA	1	10		46	57	75
CEFAZOLINA	7	43		73	83	83
COLIMICINA	35	87		92	93	95
GENTAMICINA	61	94	97	99	99	
KANAMICINA	4	41		50	58	59
TETRACICLINA	0	24		43	45	49

de Colimicina. Los demás antibióticos fueron poco efectivos (Cuadro No.5).

El género *Salmonella* con 75 cepas, fué sensible en el 100o/o a 5mcg/ml. de Gentamicina y 55o/o a 0.3 mcg/ml.. Siguieron en su orden a concentraciones de 10 mcg/ml., Colimicina 85o/o, Kanamicina 84o/o, Tetraciclina 83o/o, Cefazolina 81o/o, Cefapirina 79o/o, Cefalotina y Ampicilina 73o/o.

El género *Proteus* con 71 cepas fué sensible en el 100o/o a 5 mcg/ml. de Gentami-

cina y 55o/o a 0.3 mcg/ml. ó menos. La Kanamicina con 72 o/o de cepas sensibles a 10 mcg/ml., 62o/o a 1.25 mcg/ml. y 1o/o a 0.3 mcg/ml. ó menos. La Cefazolina a concentraciones de 10 mcg/ml. fué efectiva para el 66o/o. Los demás antibióticos fueron menos efectivos (Cuadro No.7).

El género *Alkaligenes* con 57 cepas aisladas fué sensible en el 100o/o de los casos a 5 mcg/ml. de Gentamicina, 77o/o a 10 mcg/ml. de Colimicina y Kanamicina y po-

CUADRO No. 5

GENERO ENTEROBACTER

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE CEPAS INHIBIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS EN MICROGRAMOS POR MILILITRO

Total de cepas estudiadas: 90

Concentraciones	0.3	1.25	2.5	5	10	20
AMPICILINA	0	1		11	21	27
CEFALOTINA	1	5		26	41	54
CEFAPIRINA	0	5		23	33	40
CEFAZOLINA	4	33		47	57	57
COLIMICINA	27	72		77	78	83
GENTAMICINA	66	97	98	98	99	
TETRACICLINA	0	21		37	40	40
KANAMICINA	5	49		57	58	58

co sensible a los demás antibióticos (Cuadro No.8).

E. coli enteropatógeno con 55 cepas, 100o/o de ellas sensibles a 5 mcg/ml. de Gentamicina y 72o/o a 0.3 mcg/ml.; 98o/o a 10 mcg/ml. de Colimicina y 80o/o a 0.3 mcg/ml., 91o/o a 10 mcg/ml. de Furazolidona; 69o/o a la Ampicilina. Los demás antibióticos fueron poco efectivos y la Neomicina solo fué efectiva para el 53o/o de las cepas (Cuadro No. 9).

El género *Shigella* 16 cepas, fueron inhibidas en el 100o/o por 5 mcg/ml. de Genta-

micina con 93o/o de las cepas sensibles a 0,3 mcg/ml. ó menos. Le siguieron en su orden la Colimicina con 93o/o, Ampicilina 63o/o, Cefazolina 63o/o, Cefalotina 63o/o y Kanamicina 56o/o a 10 mcg/ml. (Cuadro No.10).

El género *Providencia* con 10 cepas fueron sensibles en el 100o/o a 5 mcg/ml. de Gentamicina y a 10 mcg/ml. de Kanamicina. Los demás antibióticos fueron poco efectivos (Cuadro No. 11). Otros grupos en los cuales los aislamientos fueron escasos, dos en cada grupo, presentaron las siguientes características: *Citrobacter* sen-

CUADRO No. 6

GENERO SALMONELLA

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE CEPAS INHIBIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS EN MICROGRAMOS POR MILILITRO

Total de cepas estudiadas: 75

Concentraciones	0.3	1.25	2.5	5	10	20
AMPICILINA	4	60		71	73	75
CEFALOTINA	1	13		66	73	76
CEFAPIRINA	0	7		64	79	79
CEFAZOLINA	4	44		55	81	81
COLIMICINA	11	79		85	85	85
GENTAMICINA	55	100	100	100	100	100
KANAMICINA	1	84		84	84	84
TETRACICLINA	0	57		80	83	83

sibles a 5 mcg/ml. de Gentamicina y 10 mcg/ml. de Colimicina; la sensibilidad a los demás antibióticos fué variable. *Arizona* y *Serratia* sensibles a 0.3 mcg/ml. de Gentamicina; la sensibilidad a los demás antibióticos fué variable.

DISCUSION:

El método que utilizamos descrito por Steers (2) permite la aplicación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) al laboratorio bacteriológico de rutina. Sus resultados son comparables a los obtenidos

por dilución en tubo (3). Tiene la ventaja sobre el método descrito por Kirby-Bauer (4) de que en vez de una sola concentración del antibiótico, utiliza 5 concentraciones diferentes, cuyo promedio está en relación con las obtenidas en sangre cuando se administran los antibióticos en dosis terapéuticas. Otra ventaja del método es la de que se pueden realizar 32 pruebas por caja de Petri facilitando así su aplicación al laboratorio bacteriológico de rutina, por lo cual es recomendable su uso en los centros hospitalarios donde el volumen de trabajo es grande. Además sería

CUADRO No. 7

GENERO PROTEUS

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE CEPAS INHIBIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS EN MICROGRAMOS POR MILILITRO

Total de cepas estudiadas: 71

Concentraciones	0.3	1.25	2.5	5	10	20
AMPICILINA	7	24		42	47	53
CEFALOTINA	1	12		43	53	62
CEFAPIRINA	0	7		50	58	68
CEFAZOLINA	7	15		58	66	74
COLIMICINA	0	5		8	8	11
GENTAMICINA	55	98	100	100	100	
KANAMICINA	1	62		72	72	79
TETRACICLINA	1	6		6	6	36

conveniente que cada uno de estos centros informara periódicamente el estado de la sensibilidad de las cepas aisladas en su comunidad lo cual sería de utilidad para el uso adecuado de los antibióticos en la clínica.

“In vitro” la Cefazolina y la Cefapirina son muy efectivas para el *Staphylococcus aureus*. Ambas inhiben a 10 microgramos por ml. concentración considerada como límite superior de sensibilidad, un total de 97o/o de las cepas. Solo son superadas

por la Oxacilina. La Gentamicina también es superior, pero esta droga no es de elección para las estafilocóccicas. Una ventaja de la Cefapirina sobre la Cefazolina es que la primera a 0.3 microgramos o menos inhibe el doble de las cepas. En relación a la Cefapirina, Bodner y Koenig (4) encontraron que todas las cepas de *Staphylococcus aureus* fueron inhibidas por concentraciones de 1.25 microgramos o menos. Shibata y Fujii (5) encontraron que el 98o/o eran sensibles a concentraciones de 12.5 microgramos por ml. ó menos y

CUADRO No. 8

GENERO ALKALIGENES

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE CEPAS INHIBIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS EN MICROGRAMOS POR MILILITRO

Total de cepas estudiadas: 57

Concentraciones	0.3	1.25	2.5	5	10	20
AMPICILINA	0	3		36	40	43
CEFALOTINA	0	3		14	29	36
CEFAPIRINA	0	3		10	17	30
CEFAZOLINA	1	24		36	40	54
COLIMICINA	40	65		66	77	79
GENTAMICINA	40	94	98	100	100	
KANAMICINA	19	51		75	77	79
TETRACICLINA	5	36		23	66	66

el 70o/o a concentraciones de 0.39 ó menos.

Para bacilos Gram negativos la Cefazolina es más efectiva que la Cefapirina. La Cefazolina ocupa el segundo lugar en efectividad para *E. Coli* enteropatógeno después de la Gentamicina siendo superior a Colimicina, Kanamicina y Neomicina. Para *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Shigella* y *Providencia* la Cefazolina ocupa el tercer lugar después de la Gentamicina y Colimici-

na. Este grupo de bacterias presenta a concentraciones de 0.3 o menos un porcentaje muy reducido de cepas sensibles. Para *Salmonella*, *Enterobacter* y Alkalígenes la Cefazolina es menos efectiva que la Gentamicina, Colimicina, Kanamicina y Tetraciclina. La sensibilidad del género *Pseudomonas* es apenas de 20/o de las cepas. La experiencia de otros autores respecto a *E. coli* fué de un porcentaje de inhibición al 96o/o. En relación a *Klebsiella* y *Proteus* los resultados han sido varia-

CUADRO No. 9

E. COLI ENTEROPATOGENO

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE CEPAS INHIBIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS EN MICROGRAMOS POR MILILITRO

Total de cepas estudiadas: 55

Concentraciones	0.3	1.25	2.5	5	10	20
AMPICILINA	1	20		61	69	72
CEFALOTINA	0	1		45	69	90
CEFAPIRINA	0	0		22	63	87
CEFAZOLINA	1	58		95	98	98
COLIMICINA	80	98		98	98	98
FLURAZOLIDONA	3	60		91	91	92
GENTAMICINA	72	100	100	100	100	100
KANAMICINA	0	49		54	54	54
NEOMICINA	0	27		50	53	53
TETRACICLINA	0	21		36	38	38
CLORAMFENICOL	0	5		27	27	27

bles según las áreas, variando de 56 a 81o/o para la primera y de 34 a 86o/o para el Proteus. (5-6) Sobre Pseudomonas la efectividad ha sido casi nula (5). No

tenemos informes de otros autores sobre el compartimiento de los otros gérmenes estudiados por nosotros con Cefapirina y Cefazolina.

CUADRO No. 10

GENERO SHIGELLA

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE CEPAS INHIBIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS EN MICROGRAMOS POR MILILITRO

Total de Cepas estudiadas: 16

Concentraciones	0.3	1.25	2.5	5	10	20
AMPICILINA	18	50		56	63	82
CEFALOTINA	6	6		50	63	82
CEFAPIRINA	6	6		18	50	50
CEFAZOLINA	6	43		63	63	63
CLORAMFENICOL	12	18		18	18	31
COLIMICINA	68	75		88	93	93
GENTAMICINA	93	100	100	100	100	
KANAMICINA	50	56		56	56	56
TETRACICLINA	6	6		43	50	50

CUADRO No. 11

GENERO PROVIDENCIA

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE CEPAS INHIBIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICOS EN MICROGRAMOS POR MILILITRO

Total de cepas estudiadas 10

Concentraciones	0.3	1.25	2.5	5	10	20
AMPICILINA	20	50		50	50	50
CEFALOTINA	0	30		30	30	70
CEFAPIRINA	0	20		30	30	30
CEFAZOLINA	20	20		50	50	50
COLIMICINA	30	30		30	30	30
GENTAMICINA	30	80	100	100	100	
KANAMICINA	20	70		100	100	100
TETRACICLINA	0	0		20	30	70

SYNOPSIS

In vitro sensitivities of 1,569 strain of microorganisms isolated in the San Vicente de Paul University Hospital by the plate dilution technique to two new Cephalosporins: Cefazolin and Cefapirin and other

antibiotics. Cefazolin and Cefapirin were very effective for *Staphylococcus aureus*. Cefazolin was more effective than Cefapirin than Cefapirin for gram negative organisms but less effective than Gentamicin and Colistin, Cefazolin and Cefapirin were more effective than Cephalotin.

REFERENCIAS

- 1.- Información personal del Children's Medical Center. Dallas.
- 2.- Steers, E., E.1: Foltz, and B.S. Graves. An inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. *Antibiotic Chemother.* 9: 307-311, 1,959.
- 3.- Petersdorf, R.G., and Sherris J.C. Methods and significance of in vitro testing of bacterial sensitivity to drugs. *Amer.Jour. Med.* 39: 76-79, 1965.
- 4.- Bodner., S. J. and Koenig, M.G. Clinical and in vitro evaluation of Cephapirin: a new parenteral Cephalosporin. *Amer. J. Med. Scien.* 263: 43-51., 1972.
- 5.- Shibata, K. and Fujii, M. Clinical Studies of Cefazolin in the surgical field. *Antimic. Agent. Chemotherapy* 1970: 467-72, 1,971.
- 6.- Nishida, M.; Matsubara, T.; Murakawa, T., Mine, Y.,; Yokota, T., Kuawara, S. and Goto, S. In vitro and in vivo evaluation of Cefazolin, a new Cephalosporin C. derivate, *Anticrob. Agent. Chemother.* 1969: 236-243, 1,970.

SINDROME CARCINOIDE. HALLAZGOS CLINICOS Y PATOLOGICOS EN UN CASO

*Dr. Oscar Villegas N **
*Dr. Arturo Orrego M **
*Dr. Tulio Franco R **
*Dra. Clara Rodríguez H ***
*Dr. Carlos Restrepo A ***
*Dr. Diego Gaviria H. ****

RESUMEN

Se presenta un caso de síndrome carcinoide en una mujer de 48 años de edad, comprobado por excreción marcada de ácido 5 hidroxí-indol-acético y con los hallazgos clínicos y de autopsia.

Como hecho característico del síndrome la paciente presentaba, diarrea y síndrome de mala absorción, crisis moderada de broncoconstricción, extensas telangiectasias en la cara, piel pelagroude y marcado compromiso cardíaco.

La autopsia mostró un tumor carcinoide cuya localización primitiva fue el ileo terminal, con extensas metástasis a ganglios regionales a hígado y mama izquierda. Las lesiones cardíacas fueron las más interesantes y estaban localizadas especialmente en las válvulas pulmonar y aórtica; en ambas válvulas predominaba la insuficiencia. El compromiso de la mitral era mucho menor y aún menor el de la válvula tricuspídea. Existía además un foramen ovale permeable.

Se hace una revisión de la Literatura y se comentan los aspectos más importantes del caso descrito.

INTRODUCCION

El síndrome carcinoide se presenta cuando hay diseminación metastásica y cuando ciertas sustancias químicas producidas por el tumor argentafínico transpasan la circulación portal (1).

Los tumores carcinoides primitivos del estómago y del bronquio dan origen a síndromes carcinoides clínicos y bioquímicamente diferentes de aquel producido por lesiones primitivas del ileo terminal (2 - 3).

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

** Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario San Vicente de Paul, Universidad de Antioquia.

*** Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia.

Ciertos tumores sin ser argentafínicos pueden dar origen a síndrome carcinoide (4 - 5). Entre éstos se han mencionado carcinoma del páncreas, carcinoma broncogénico de células en "Avena", neoplasias ováricas, carcinoma de vesícula, neuroblastoma y el carcinoma gástrico, (1).

En vista de que no siempre estos tumores producen un metabolismo anormal de los indoles, se cree que hay otras sustancias distintas que pueden dar origen al síndrome (1).

El síndrome carcinoide ha sido raramente informado en la literatura colombiana; hasta 1.964 no se encuentra ningún caso publicado.

Uno de nosotros (6) observó un caso con el Dr. Araujo y otros colaboradores en Cali en el año 1.957, al parecer el primer caso estudiado y comprobado en Colombia, el cual no aparece en nuestra Literatura.

Echeverri y colaboradores (7) recientemente publicaron un caso que aparentemente es el primero publicado en Colombia, diagnosticado por biopsia hepática y confirmado bioquímicamente.

En vista de los pocos casos informados en la literatura colombiana, y por considerarlo de interés publicamos este informe; esperamos que este artículo llame la atención sobre este síndrome; si se piensa más en él estamos seguros que este diagnóstico se hará más frecuentemente.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente de 48 años, sexo femenino, casada, natural de la Ceja Antioquia y

residente en la Unión, madre de 8 hijos; ingresa al Hospital el 26 de Febrero de 1.970.

M.C.: Palpitaciones. Diarreas.

E.A.: Desde hace 5 años viene presentando diarreas abundantes, persistentes de tipo lientérico, ocasionalmente acompañadas de sangre.

Concomitantemente presenta crisis de palpitaciones, ansiedad y disnea paroxística. En los últimos 2 años había presentado con frecuencia crisis de "oleadas de calor", acompañadas de enrojecimiento de la cara y de las extremidades, que duraban aproximadamente 20 minutos. Durante estos episodios había cefalea, tinnitus y acúfenos.

R. S.: Dolor en el hipocondrio derecho. Intolerancia alimenticia. Vómito alimenticio intermitente. Disminución de la agudeza visual.

A. P.: Enfermedades de la infancia, fiebre tifoidea, sin antecedentes de fiebre reumática.

A.F.: Madre hipertensa. Padre muerto, se ignora la causa.

A.G.O.: Menarca 16 años, ciclos 8/25.30, F.U.M. hace un mes y medio, grávida 10, para a termino 8, aborto 2, vivos 8.

Examen Físico: Paciente enflaquecida, colaboradora, pulso 100. presión arterial 170/60.

Piel y faneras: lesiones telangiectásicas en las mejillas, donde se observaban zona de

eritema. En la piel de las cuatro extremidades, se notaba aumento del reticulado normal y gran descamación.

Circulatorio: Corazón: rítmico, P.M.I. 5^o E.I.I. un poco por fuera de la L.M.C. Soplillo sistólico en todos los focos, soplo sistodiastólico en foco aórtico accesorio irradiado a lo largo de la línea paraesternal izquierda.

Vascular Periférico: Pulso saltón. Soplo sistodiastólico en las femorales.

Digestivo: Lengua un poco lisa. Prótesis superior. Abdomen blando, depresible, no doloroso, se palpa hígado a 4 cms. P.D. R.C. duro, nódular, no doloroso, en el flanco derecho se palpa una masa dura que hace contacto lumbar, de 10 cms. de diámetro. En fosa ilíaca derecha se palpa otra pequeña masa de 3 cms. de diámetro; dura: tacto rectal normal.

Glandulas Mamarias: Se palpa pequeño nódulo de 2 cms. en el cuadrante superior interno de la mama izquierda.

Genitales: Tacto vaginal normal, cuello, utero y anexos normales.

Extremidades: Edema grado I de miembros inferiores.

Evolución y tratamiento: Se hizo tratamiento con antidiarreicos, multivitámicos, ácido nicotínico y dieta hiperprotéica. La paciente presentaba, en forma intermitente, los episodios anotados. Su estado general fué empeorando progresivamente y el día 5 de Mayo de 1.970 amaneció muy ansiosa, disneica, cianótica, inquieta, taquicárdica con edema generalizado, estertores en bases pulmonares, hipoventilación generalizada. Se

aplicó oxígeno, aminofilina, cedilanid, media ampolla de Demerol. A pesar de estas medidas la paciente murió.

Examen de laboratorio: Hemograma. Hto: 48o/o. Hb: 14.1 gro/o. Leucocitos: 37. Coprológico: negativo.

Orina. P.H. 5 Albúmina: negativa, Glucosa: negativa, Cilindros epiteliales 1, Leucocitos 1 a 3 por campo. Sangre oculta en M. fecales: positiva. Glicemia 94 mgro/o. Urea 32.3 mgr o/o. Creatinina 1.5. Colesterol 213 mgro/o. Bromosulfaleína del 60/o a los 45 minutos; curva de glicemia normal, sodio 140 Meq. Potasio 3.8 Meq. Calcio 4.6 Meq. Reserva alcalina 53,24 Meq. Cloro 100 Meq. Catecolaminas en orina de 24 horas 85.7 Mcg. Electroforesis de proteínas: albúmina 46o/o. alfa 1 - 4 Alfa 2. 7o/o, beta 15o/o, gama 28o/o proteínas totales 7, proteínas en orina de 24 horas: 0.14 gms./litro.

Gastroacidograma. Marcada hiposecreción basal con hipoproducción e hipoconcentración de ácido clorhídrico, hiposecreción marcada post estimulación, con marcada hipoproducción e hipoconcentración marcada de ácido clorhídrico post estimulación. 5 Hidroxindolacético fuertemente positivo, en la orina.

E.C.G. Hipertrofia biventricular con predominio del ventrículo izq.

Rayos X de Torax: Cardiomegalia global.

Rayos X de estómago y duodeno: Normal.

Colon por enema: Normal.

Transito Intestinal: No concluye por defectos técnicos.

Urografía Excretora: Normal.

Pruebas de absorción de la vitamina A y de la D Xilosa: Anormalmente bajas.

Biopsia Hepática: Carcinoide metastático.

La biopsia hepática se practicó a través de laparatomía mínima.

HALLAZGOS DE AUTOPSIA

A - 5528-

El examen exterior revela una mujer de 1.55 de talla buen desarrollo físico y mal estado nutricional.

Hay edema de las extremidades inferiores que avanza hasta la pared abdominal. Se palpa un nódulo en la glandula mamaria izquierda, en el cuadrante inferior izquierdo, de 2 cms. de diámetro. Se observa una cicatriz supraumbilical mediana de 10 cms. de longitud. La piel de las extremidades superiores muestra una descamación furfurácea y aumento de la pigmentación de las extremidades de los dedos.

En el examen interior se hacen las siguientes observaciones: encéfalo pesa 1.110 gramos y no revela lesiones externas ni en cortes frontales. Hay tres arterias cerebra-

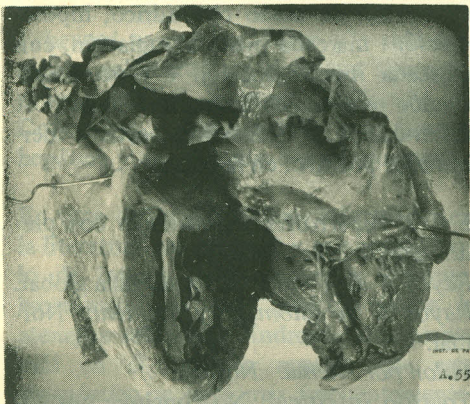


Figura No. 1. Corazón:

Muestra la válvula Tricúspide engrosada con adherencia de las cuerdas tendinosas. Obsérvese la dilatación de la aurícula derecha, la hipertrofia ventrículo derecho y la fibrosis del endocardio mural.

les anteriores, de las cuales dos van hacia el hemisferio izquierdo.

En el sistema respiratorio se encuentran pulmones con peso normal y que muestran atelectasia marcada de lóbulos inferiores.



Figura No. 2. Corazón:

Válvula pulmonar con engrosamiento y retracción de las valvas.

Los hallazgos más importantes se hacen en el aparato circulatorio. El corazón pesa 300 gramos y muestra un ventrículo izquierdo prominente. Al abrir las cavidades se observa en primer lugar una dilatación marcada de la aurícula derecha con un agujero de Botal permeable que mide 1.5 cms. de diámetro (Fig. No. 4). La válvula tricúspide muestra cuerdas tendinosas retraídas y engrosadas; las valvas están fusionadas, son gruesas y tienen un color blanco nacarado. (Fig. No. 1).

La válvula pulmonar muestra fusión de las comisuras, engrosamiento y retracción de las valvas. (Fig. No.2).

Hay focos de fibrosis en el endocardio mural del tracto de salida del ventrículo

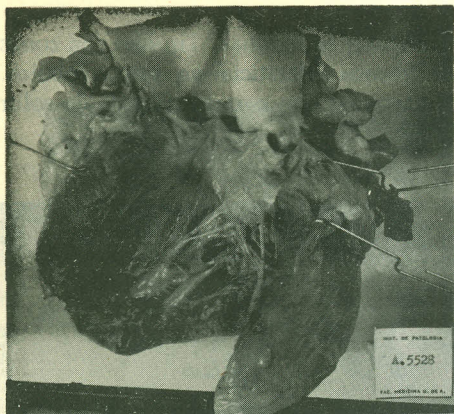


Figura No.3. *Corazón:*

Válvula aórtica. Hay engrosamiento de las valvas y nódulos fibrosos traslúcidos en la íntima de la aorta inmediatamente por encima de las comisuras.

derecho. La válvula aórtica muestra igualmente fusión de las comisuras y engrosamiento fibroso de las valvas. (Fig No.3).

Hay retracción de las cuerdas y fibrosis de la valva mitral posterior. Las dimensiones de los perímetros valvulares son: Tricúspide 9 cms. pulmonar 6,5, aórtico 5,5, mitral 8,5, altura del ventrículo izquierdo 8 cms. Altura del ventrículo derecho 9 cms. Espesor del ventrículo derecho 0,5 cms. La aorta muestra escasas estrías lipoideas más abundantes en la porción abdominal.

En los organos linfohematopoyéticos se encuentran ganglios linfáticos pequeños, con excepción de un grupo en la región del ileo terminal, donde hay ganglios aumentados de tamaño y de consistencia dura. El bazo es pequeño, pesa 50 gramos, sin alteraciones.

En la cavidad abdominal se encuentran restos del proceso cicatricial al rededor de la herida quirúrgica de la exploración y de

la herida de la biopsia hepática parcialmente suturada con hilos. En el tubo digestivo solamente hay alteraciones en el ileo terminal donde se observa un nódulo tumoral, localizado a 10 cms. de la válvula ileocecal de 1 cms. de diámetro que penetra a la pared y se continua con masas ganglionares de aspecto tumoral en el mesenterio correspondiente. (Fig 5)

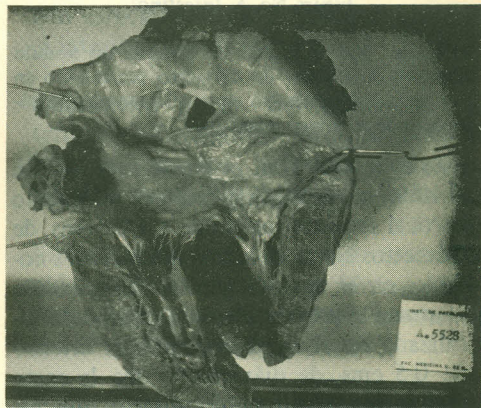


Figura No. 4. *Corazón:*

En la aurícula izquierda se observa dilatación fibrosa del endocardio y persistencia del agujero de Botal. La válvula mitral muestra fibrosis y acortamiento de las cuerdas tendinosas.

Este tumor es de color blanco—amarillento.

El hígado está notablemente aumentado de tamaño (1.800 gramos) y muestra múltiples nódulos tumorales, el mayor de los cuales alcanza a medir 13x10 cms. Al corte se observan nódulos tumorales metastásicos de tamaño diverso, de color rojizo con zonas hemorrágicas con lobulación franca por delgados tabiques fibrosos. (Fig No. 6).

Aparato urinario: Los riñones pesan 120 gramos el izquierdo y 110 el derecho, muestran cicatrices corticales irregulares



Figura No. 5. *Intestino:*

Delgado, ileo terminal. Se observa un nódulo tumoral de 1 cms. de diámetro seccionado en dos mitades localizado en la submucosa que corresponde al tumor primitivo.

más abundantes en el borde externo. En el riñón izquierdo hay además un infarto cortical reciente que mide 1 x 0.5cms. de diámetro. No se observan alteraciones notables en el aparato genital. La glándula mamaria izquierda presenta un nódulo localizado en el cuadrante inferior interno de 0,5 cms. de diámetro y que la corte está formado por tejido grisáceo con zonas hemorrágicas.

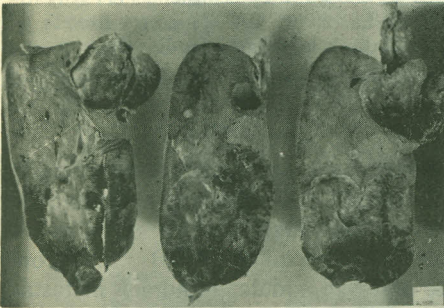


Figura No. 6. *Hígado:*

Se muestran tres cortes transversales del hígado. Obsérvense dos grandes nódulos de tumor metastático; el mayor está localizado en el lóbulo derecho.

Grándulas endocrinas: Tiroides con zonas de fibrosis intersticial en ambos lóbulos. Suprarrenal con corteza delgada de color grisáceo.

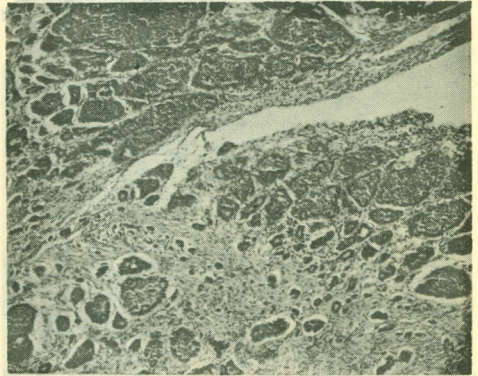


Figura No. 7. *Intestino Delgado:*

Aspecto microscópico del Tumor primitivo que muestra varios grupos de células tumorales invadiendo la mucosa. Coloración H. E. 100 x.

Hallazgos Microscópicos: En el ileo se encuentra un tejido tumoral constituido por grupos de células epiteliales que están separados por delgados tabiques de tejido conectivo; las células son poligonales tienen un citoplasma abundante granuloso. (Fig. No. 7). El tumor se extiende hacia la serosa intestinal. En el hígado se observan nódulos tumorales formados por células semejantes a las encontradas en el intestino delgado en algunos de estos nódulos hay zonas de hemorragia reciente con extensas áreas de necrosis. (Fig. No. 8). Los espacios porta están aumentados de tamaño con aumento del tejido conectivo y discreto infiltrado linfocitario, hay dilatación marcada de los sinusoides y de la

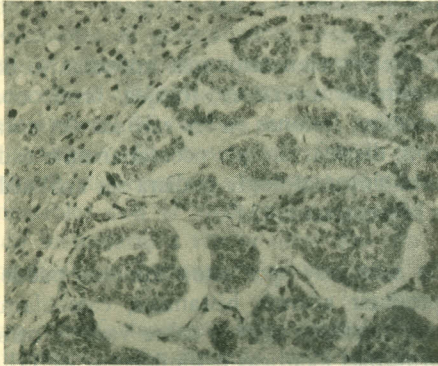


Figura No. 8. *Hígado:*

Aspecto microscópico del margen de uno de los nódulos metastásicos. Las células tumorales muestran un citoplasma granuloso y un núcleo claro con nucleolo bien definido. Coloración H.E. 450 x.

vena central del lobulillo con acúmulos de eritrocitos en el interior de la luz. Algunos de los hepatocitos muestran vacuolas citoplásmicas.

Los distintos cortes de corazón muestran una proliferación de tejidos conectivo laxo celular con algunos fibroblastos localizados por dentro de las láminas elásticas del endocardio; tal proliferación es notable no solamente en el endocardio mural sino también en el valvular. No hay lesiones necróticas del miocardio. Algunas de las células miocárdicas se presentan acúmulos de pigmento amarillento alrededor de los núcleos. (Lipocromo) (Fig9).

Pulmón: Hay zonas de enfisema localizadas; acúmulos de pigmento antracótico con escasa fibrosis en el parenquima; ex-

tensas zonas de colapso alveolar y en otras áreas se observan abundantes macrófagos dentro de los alvéolos pulmonares. Las arteriolas pulmonares son prominentes, muestran marcada fibrosis perivascular y proliferación fibrosa de la íntima. (Fig. No. 10)

Glándula Mamaria: Se observa un tumor con características idénticas al descrito en el intestino y en el hígado.

Diagnóstico Final: Carcinoide del íleo terminal. Carcinoide metastático en el hígado, ganglios linfáticos regionales, glándula mamaria y tejido periadrenal.

Fibrosis endocárdica de las válvulas tricúspide, pulmonar, mitral y aórtica. Foramen oval permeable. Arterioesclerosis

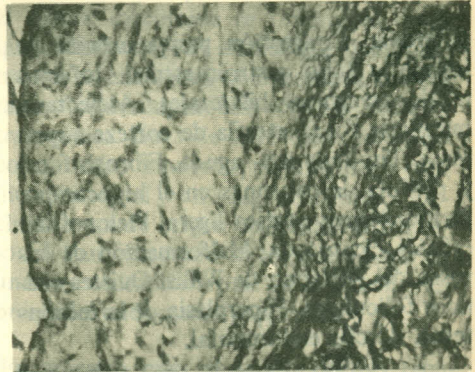


Figura No. 9. *Corazón:*

Se observa un tejido conectivo laxo con grandes espacios intercelulares localizados en el endocardio, por debajo del cual hay ligera proliferación del tejido elástico. Coloración de Weigert para tejido Elástico 450 x.

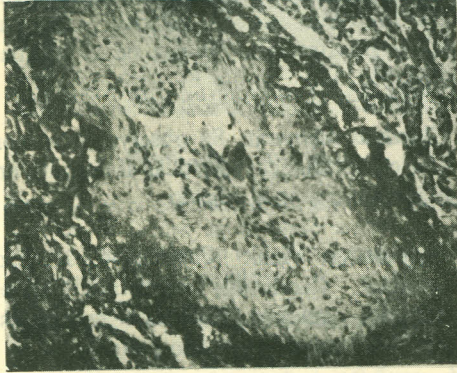


Figura No. 10. Pulmón:

Arteriola pulmonar que muestra proliferación de tejido conectivo laxo en la intima con reducción marcada de la luz. Coloración de Weigert para tejido Elástico 450 x.

pulmonar. Congestión pasiva crónica de hígado y tubo gastrointestinal. Infartos renales recientes bilaterales. Atelectasia pulmonar focal, atrofia de corteza suprarrenal. Tiroiditis sub-aguda. Fibrosis focal y pérdida de neuronas en el hipocampo, aterosclerosis aórtica ligera. Pielonefritis crónica cicatrizada. Malformación de los vasos del polígono de Willis. Quistes ováricos foliculares. Hiperplasia de la teca interna. Atrofia endometrial.

COMENTARIOS

Aunque el tumor carcinoide se describió hace muchísimos años, su actividad endocrino sólo se estableció en 1.953, cuando Lembeck descubrió que contenía grandes cantidades de serotonina (5 Hidroxitriptamina) (1). Casi por la misma época tres grupos de investigadores trabajando in-

dependientemente, descubrieron el síndrome asociado con tumores carcinoides malignos (9 - 10 - 11).

Entre los elementos más importantes del síndrome anotaron: fogajes, broncospasmo, lesiones en las válvulas del corazón, diarrea, sin que necesariamente toda esta sintomatología pudiera ser atribuida a la serotonina. (11).

Se sabe hoy que estos tumores pueden producir además histamina, catecolaminas, péptidos activos sobre vasos y otras proteínas idénticas o similares al ACTH y la hormona melanoestimulante (12). Las células que componen el tumor carcinoide contienen, con marcada afinidad por las sales de plata, células argentafínicas, normalmente estas células que se encuentran a lo largo del tubo digestivo, en bronquios, vesícula y conductos pancreáticos.

Aunque el tumor carcinoide se encuentra aproximadamente en 0.20/o de las autopsias y constituye aproximadamente el 100/o de todos los tumores del tubo digestivo (13), el síndrome carcinoide es relativamente raro y se origina en un tumor carcinoide localizado más frecuentemente en el ileon terminal.

Las crisis vasomotoras se caracterizan por fogaje, epífora, salivación, taquicardia, hipotensión y edema palpebral; la intensidad y duración de las alteraciones funcionales son mayores con tumores primitivos de estómago y bronquio. Las crisis pueden ser precipitadas por estados de "stress", ingestión de alcohol, fumada de cigarrillo, estado post-prandial y administración de catecolaminas.

La paciente estudiada por nosotros, presentaba crisis vasomotoras de moderada

intensidad, excepto la terminal, durante la cual murió. Se manifestaba especialmente por fogaje en cara y cuello y que en ocasiones se generalizaban pero sólo duraban minutos; raramente se repetían en un mismo día; el fogaje se acompañaba especialmente de cefalea, tinitus, acúfenos y taquicardia. Las características de sus manifestaciones vasomotoras eran más compatibles con el síndrome carcinoide típico secundario a tumor ideal que con el localizado en bronquio o estómago.

Otras manifestaciones importantes del síndrome son: las diarreas, cuya intensidad varía y que puede acompañarse de mala absorción intestinal como ocurría en nuestra paciente. Las pruebas de absorción de la Dxilosa y de la vitamina A. estaban dentro de los límites encontrados en el síndrome de mala absorción.

La broncocostricción, otra manifestación importante del síndrome carcinoide, varía con la localización del tumor. Es menos frecuente en carcinoide de estómago y bronquio; en nuestra paciente las manifestaciones pulmonares fueron las menos frecuentes; solo ocasionalmente había crisis de broncocostricción moderada; en la crisis terminal no se encontraron signos de broncocostricción, sino de edema agudo pulmonar.

Uno de los aspectos más fascinantes del síndrome carcinoide es el relacionado con la lesión cardíaca y aunque anatomopatológicamente es patognomónica (14-15) se desconoce su patogenia. Consiste en la proliferación de un tejido fibroso mixoide de fibras elásticas que se depositan en el endocardio valvular y mural y sobre la íntima de las grandes venas, senos coronarios y raramente sobre las grandes arterias. Este tejido fibroso está separado del

endocardio por la membrana elástica interna y afecta predominantemente al endocardio del corazón derecho. La válvula pulmonar está comprometida más frecuentemente y el tejido se deposita primordialmente en la cara arterial de las valvas. En cambio si están afectadas las hojuelas anteriores y septal de la válvula tricuspide, el tejido fibroso se localiza especialmente en su porción ventricular; si es la hojuela anterior la comprometida, las lesiones predominan no sólo en la porción ventricular sino también en la porción que mira la aurícula. En la válvula pulmonar se observa generalmente estenosis, aunque a veces hay algo de insuficiencia; en cambio la lesión predominante en la válvula tricuspide es de insuficiencia. El compromiso del corazón izquierdo es más raro y cuando ocurre, generalmente existe una comunicación entre cavidades izquierdas y derechas, tal como ocurrió en nuestro caso. Se presenta además cuando el tumor carcinoide se origina en bronquio. Roberts (15) afirma que ocasionalmente se encuentra compromisos del corazón izquierdo, sin una comunicación intracardiaca. En 3 de sus 9 casos encontró compromiso izquierdo, sin ninguna comunicación septal y en ninguno el tumor carcinoide era de origen bronquial. Otros casos se han observado en los que a pesar de una comunicación septal no se presenta fibrosis del endocardio izquierdo.

En nuestro caso el tejido fibroso comprendía las válvulas aórticas produciendo insuficiencia valvular; clínicamente se había sugerido este diagnóstico al registrar presión diferencial amplia, doble soplo de Duroziez en femoral, pulso de Corrigan y soplo diastólico en foco aórtico accesorio. Se encontró un mayor compromiso de la válvula mitral que la tricuspídea, lo que podría deberse a la persisten-

cia del foramen oval, pero queda sin explicación el mayor compromiso de la válvula aórtica sobre la mitral, contrariamente a lo que generalmente se observa. En la literatura revisada hasta 1964 se encuentra un solo caso bien documentado de compromiso mínimo de la válvula aórtica (15) En nuestro caso predominó la insuficiencia sobre la estenosis, tanto en la válvula pulmonar como en la aórtica, hechos encontrados menos frecuentemente en este síndrome. Clínicamente se ausculta un soplo sistólico de grado variable en intensidad, localizado en la parte alta del borde izquierdo del esternón y que generalmente corresponde a una estenosis pulmonar.

Es más difícil hacer, sólo en base a la clínica, el diagnóstico de insuficiencia tricuspídea. No es raro que aún en presencia de insuficiencia de esta válvula comprobada a la autopsia, no se registre un soplo sistólico. Debe recordarse que los soplos en el corazón carcinoide pueden aumentar durante las crisis vasomotoras, o aún hacerse audibles si antes no lo eran; la intensidad de los soplos aumenta a medida que la enfermedad progresa.

La localización característica del tejido fibroso en el corazón hizo suponer la existencia de principios activos circulantes responsables de este compromiso. En un principio se sugirió que la serotonina era la principal responsable. La escasez de las placas fibróticas en corazón izquierdo se atribuyó a la acción de la monominoxidasa del pulmón, que inactivaría la serotonina. En el momento actual se cree menos importante el papel jugado por la serotonina en la producción de la fibrosis intracardiaca y se han sugerido que las bradicinas (16) y otros principios activos también serían responsables pero esta sugerencia no se ha comprobado. Se han pro-

ducido lesiones fibroticas en curies, con dieta pobre en triptofano y con la inyección prolongada de serotonina (17 - 18), pero que no guardan semejanza total con las observadas en los casos humanos con el síndrome carcinoide (15).

En un principio se creyó que la serotonina podía explicar la mayoría de los síntomas del síndrome carcinoide, pero en la actualidad sólo se acepta que la serotonina es la causa directa de las diarreas (19 - 20 - 21); ante la evidencia creciente se consideran otras sustancias químicas como responsables de las demás manifestaciones. Hay evidencia suficiente para afirmar que la liberación de bradicininas en el torrente circulatorio desempeña un papel importante (21 - 22), especialmente en la producción de los fenómenos vasomotores. Menos clara es la relación entre las cininas y la broncocostricción y las lesiones cardíacas. Las evidencias en pro y contra del papel jugado por las cininas en la producción de las diferentes manifestaciones del síndrome fueron motivo de una revisión reciente (23).

La infusión rápida de bradicinina sintética, en humanos con el síndrome carcinoide, desencadena fenómenos vasomotores similares a los espontaneos (24).

Otro hecho importante que debe destacarse en nuestro caso es la presencia de un nódulo metastático en mama izquierda, un sitio poco común para las metastásis del carcinoide. La presencia de marcada hiposecreación de ácido clorhídrico basal, nos hace pensar que el tumor no producía histamina en cantidad importante. La poca respuesta a la histamina se ha relacionado con el exceso de serotonina por el tumor.

SYNOPSIS

Clinical and autopsy findings in a case of cardiac disease associated with carcinoid syndrome are reported. The patient was a 48 years old woman with known increased urinary excretion of 5 - hidroxy-in-dol-acetic acid.

Clinical picture was highlighted by malabsorption, flushing, bronchial constriction, telangiectasis and cardiac disease.

The most remarkable autopsy findings were seen in the heart. Aortic and pulmonary valves were severely involved. Contrasting with most reported cases, tricuspid valve only slightly involved. A patent foramen ovale was also present. The primary site of the tumor was found in the terminal ileum. Metastatic tumor was found in regional lymph nodes, liver and left breast.

A review of the available bibliography on the subject was also made.

REFERENCIAS

10. Melmon, L.K.: The Endocrinologic manifestation of the carcinoid tumor. Text of Endocrinology, Robert Williams, ed W.B. Saunders Company - Philadelphia - London, Toronto 1.968 pp 1161.
20. Melmon K.L. et al: Distinctive Clinical and therapeutic aspects. Of syndrome associated with bronchial carcinoid tumor Am. J. Med 39: 568, 1965.
30. Oates, J.A. et al: A unique syndrome associated With secretion 5 hidroxytryptophan by metastatic gastric carcinoid. Am J. Med. 32: 333, 1.962.
40. Lippsett, M.B. et al: Humoral syndrome associated with cancer. Can. Res. 25: 1068, 1.965.
50. Lippsett, M.B. et al: Humoral syndrome associated With non endocrine tumors. Ann Int Med 61: 733, 1.964.
60. Restrepo Carlos (Comunicación Personal).
70. Echeverri Luis Enrique y Col: Presentación de un caso de Síndrome Carcinoido. Ant. Médica. 19: 725, 1.969.
80. Lembeck. L.: 5 Hidroxytryptamine in a Carcinoid tumor. Nature. 172: 910, 1953.
90. Cassidy, M.A.: Abdominal carcinomatosis With probable adrenal involvement. Proc. Roy Soc. Med. 24: 139, 1.930.
10. Isler, and Hedinger, C: Metastasierendes Dunndarm carcinoid, mit schweren, vorwiegend das rechte Herz betreffender klappenfehlern und Pulmonaltonose - ein eigenartiger Symptomten Komplex. Schuwez med Wehnsche, 83: 4, 1.953.
11. Thorson, A, Biorck, Bjorkman G. and Waldenstrom, J. : Malignant carcinoid of small intestine With metastasis to the liver, valvular disease of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects),