

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 25, No. 2 - 1975 - ANTIOQUIA MEDICA - MEDELLIN - COLOMBIA

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín - Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". Licencia No. 000957 del Ministerio de Gobierno. Tarifa Postal reducida, No. 255 de la Administración Postal Nacional.

CONTENIDO

EDITORIALES:

- Tratamiento de la Leucemia Linfocítica Aguda. *G. Campuzano M. y A. Restrepo M.* 107
- Infecciones Oportunistas. *Federico Díaz G.* 111

ARTICULOS ORIGINALES:

- Estudio Clínico Toxicológico y Patológico en pacientes con intoxicación por Fósforo Blanco. *Gustavo Villabona, Camilo J. Borrego A., Carlos Cortés C., Carlos J. Uribe Mutis.* 115
- ¿Es la Actividad Mecánica Intestinal susceptible de Aprendizaje? *J. Alejandro Mendoza C., José H. Peñaloza Rojas.* 131
- Tratamiento "Total" de la Leucemia Linfocítica Aguda en niños. *Miguel A. Escobar M., Alberto Restrepo M., Leonel Ospina.* 137

PRESENTACION DE CASOS:

- Complicaciones de la vacunación antivariólica, informe de 3 casos y algunas consideraciones al respecto. *Carlos Jaramillo T., Diana García de Olarte, Virgilio Galvis G., José Hernán López T., Elvira Ramírez S.* 145
- Miocarditis con arritmia como manifestación principal del Lupus eritematoso sistémico. *Julián Betancur M., Carlos A. Agudelo R., Javier Molina L.* 153
- Meningitis Oportunista por *Listeria Monocytogenes* en una paciente con Lupus eritematoso diseminado. *Federico Díaz G., Javier Molina L., Carlos Agudelo R.* ... 159
- Criptococosis Sistémica Asociada a Lupus eritematoso diseminado. *Javier Molina, Angela Restrepo, Darío Pineda, Harold Mondragón.* 165
- Colonización por *Pseudomonas Maltophilia* en superficies quemadas. *Federico Díaz G.* 173
- Agranulocitosis por drogas. *Alberto Restrepo Mesa.* 177
- REVISIONES BIBLIOGRAFICAS 185
- CARTAS AL EDITOR 193

CONSEJO EDITORIAL

Editor

DR. ALBERTO RESTREPO M.

Asistentes del Editor

DRA. DIANA GARCIA DE O., DR. FEDERICO DIAZ G.

Jefe de Redacción

DR. RAFAEL ELEJALDE S.

Gerente

DR. JAVIER MOLINA L.

CONSEJO DE REDACCION

Bogotá: DRES. FERNANDO CHALEM, MARIO GAITAN YANGUAS, EFRAIN OTERO RUIZ, ERNESTO PLATA RUEDA, JORGE RESTREPO MOLINA Y GABRIEL TORO G.

Bucaramanga: DRES. ROSO ALFREDO CALA Y ALIRIO GOMEZ.

Cali: DRES. MARIO BARAC, EDGAR COBO Y EDUARDO GAITAN.

Cartagena: DR. MANUEL GONZALEZ.

Medellín: DRES. JAIME BORRERO R., HUGO TRUJILLO Y ANGELA RESTREPO M.

Popayán: DR. EDGAR SANCLEMENTE.

Medellín – Colombia

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA

Tanto en el campo de la cancerología, como en el de la hematología, pocas enfermedades neoplásicas han sufrido un cambio tan notable en su pronóstico como la Leucemia Linfocítica Aguda (L.L.A.).

A partir de 1948 cuando Farber (1) publicó su primer trabajo de quimioterapia el avance ha sido progresivo. Ha aumentado el porcentaje de pacientes con promedio de vida de 5 años. Buen número de ellos continúan en mejoría completa, sin recibir droga, a los 5 y 10 años. El éxito ha sido tan notorio que algunos investigadores han postulado que la L.L.A., en 10 años, tendrá un pronóstico tan bueno como la tuberculosis pulmonar cuando el paciente responde bien a la terapia (2).

El tratamiento de la L.L.A., en personas menores de 20 años, ha tenido tres períodos históricos importantes: el primero, va desde el nacimiento de la quimioterapia hasta el año 1962. Se caracterizó por el empleo de algunas drogas antileucémicas y se experimentó especialmente en la inducción de la mejoría completa. En este período, las posibilidades de superviven-

cia a 5 años eran del 1 al 2o/o, algo similar a lo observado en la evolución natural de la enfermedad que es del 0,1 al 1o/o. Los conocimientos adquiridos fueron la base del período siguiente. El segundo período comprendido entre 1962 y 1968 se caracterizó por la formación de grupos cooperativos de quimioterapia. Se emplearon protocolos comunes y en tiempos relativamente cortos se estudiaron grandes grupos de pacientes. La esperanza de vida a 5 años se elevó del 1 al 5o/o-25o/o.

En este período empezaron, en los Estados Unidos, los estudios del "Total Therapy" del Hospital St. Jude y el Grupo Cooperativo B, destacándose este último por sus significantes contribuciones.

El tercer período se inicia en 1968 con el concepto de la profilaxis de la infiltración leucémica del SNC. Se obtienen mejorías completas y vida media a cinco años en cerca del 50o/o de los pacientes.

Los estudios efectuados por los diferentes grupos cooperativos, con las combinacio-

nes de drogas, han obtenido algunas conclusiones importantes:

1. En la etapa de inducción con vincristina y prednisona se obtiene mejoría completa de la enfermedad en el 90 a 95o/o de los casos en un período de 4 a 6 semanas.
2. Cuando se agrega otra droga no aumenta el porcentaje de inducción, ni el tiempo de vida media de la mejoría completa; en cambio, los efectos tóxicos son mayores.
3. Es útil agregar una tercera droga en los casos en los cuales se presume un mal pronóstico, vgr. pacientes negros, con visceromegalia y leucocitosis (3).

El objetivo más importante en el tratamiento es mantener la mejoría completa. La combinación de 6 mercaptopurina, metotrexate y ciclofosfamida a la dosis máxima tolerada, cercana a la dosis tóxica, ofrece el máximo de ventajas; no así las dosis pequeñas, únicas o la administración de una o dos drogas (4).

Después del tratamiento eficaz de la leucemia Linfocítica Aguda la causa más frecuente de recaída es la infiltración leucémica del sistema nervioso central, en cerca del 60o/o de los casos (4). Un hecho importante ha sido el estudio y tratamiento de la profilaxis de la leucemia del SNC. La administración de 500 a 1.200 rads craneoespinales demostraron ser insuficientes para prevenirla. Con estas dosis 40o/o desarrollaron leucemia del SNC (5). La administración de 2.400 rads al cerebro demostró ser eficaz para prevenir la leucemia del SNC; sólo se presentó in-

filtración del SNC en el 4,4o/o; en cambio, en el grupo control no irradiado, la leucemia del SNC apareció en el 67o/o. O sea quince veces más frecuente que en el no irradiado (6).

La irradiación de la médula espinal produce efecto local con radiculitis y depresión de la médula ósea. Dos terceras partes de los pacientes presentan leucopenia, a veces hay que interrumpir el tratamiento y son más frecuentes las recaídas. El metotrexate intratecal es eficaz para prevenir y tratar la leucemia en la médula espinal y son pocos sus efectos colaterales. Con la profilaxis simultánea del cerebro y la médula espinal se ha logrado la mejoría completa y continua, mayor de 5 años, hasta en el 54o/o de los casos (7).

En el presente, los grupos de quimioterapia de avanzada tienen varios problemas para resolver:

- a) Pacientes con tratamiento continuo y cíclico en mejoría completa durante 2 a 5 años y en quienes se suspende la terapia recaen de la leucemia. Parece que persisten clones leucémicos los cuales con la quimioterapia son deprimidos pero no eliminados y al suprimirse ésta proliferan y causan la recaída (8).
- b) Definir cuáles serán la dosis adecuada y el tiempo necesario de tratamiento para producir beneficio óptimo sin consecuencias nocivas para el paciente. Se han descrito daño hepático, atrofia testicular con esterilidad permanente, aumento de otras neoplasias no hematológicas (2) y muertes por microorganismos que se hacen muy virulentos en estos pacientes inmunosuprimidos (9).

Desafortunadamente estos estudios son de curso lento y se requieren varios años para obtener resultados y conductas definitivas.

En el presente, la única forma de ofrecer a los pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda una esperanza de vida a 5 años con mejoría completa cercana al 50o/o es incluirlo en uno de los protocolos con terapia total y continua (10).

Estos equipos de tratamiento se constituyen a nivel nacional con la cooperación de centros hospitalarios y hematológicos que tienen la oportunidad de estudiar el mayor número de pacientes con leucemia. En Colombia, a partir de 1972, por inter-

medio de la Sociedad Colombiana de Hematología, se está trabajando en el primer protocolo de tratamiento total de la Leucemia Linfocítica Aguda. Los resultados preliminares aparecen en este número de Antioquia Médica en el artículo de Escobar y asociados y muestran resultados alentadores con mejorías completas con la terapia de inducción del 95,3o/o y una mejoría completa y continua del 57,3o/o con un promedio de 10,4 meses de evolución. A pesar de este primer paso quedan por resolver en nuestro país la adquisición de las drogas antileucémicas adecuadas en cantidad suficiente y oportuna así como la financiación de los costos de tratamiento los cuales son altos y excluyen a la mayoría de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Farber, S. et al: Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonists 4 aminopteroyl - glutamic acid (aminopterin). *New Eng. J. Med.* 238:787, 1948.
2. Simone, J.: Acute lymphocytic leukemia in childhood. *Seminars in Hematology.* 11:25, 1974.
3. Walters, T.R., Bushore, M., Simone, J.: Poor prognosis in negro children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 29:210, 1972.
4. Pinkel, D. et al: Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. *Cancer* 27:247, 1971.
5. Simone, J. V., Aur R.J.A., et al: "Total therapy" studies of acute lymphocytic leukemia in children. Current results and prospects of cure. *Cancer* 30:1488, 1972.
6. Aur, R.J.A. et al: A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 29:381, 1972.
7. Aur, R.J.A. et al: Response to combination therapy after relapse in childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 30:338, 1972.

8. Krivit, W., Gilchrist, G. Beatty, E.C. Jr. The need for chemotherapy after prolonged complete remission in acute leukemia in childhood. *J. Pediatrics* 76:138, 1970.
9. Simone, J.V., Holland, E., Johnson, W. Fatalities during remission of childhood leukemia. *Blood* 39:759, 1972.
10. Holland, J.F., Glidewell, O. Oncologists' replay: Survival expectancy in acute lymphocytic leukemia. *New Eng. J. Med.* 287:769, 1972.

G. Campuzano M. y A. Restrepo M.

INFECCIONES OPORTUNISTAS

El precio de la supervivencia prolongada

Al aplicar sus avances diagnósticos y terapéuticos la medicina moderna logra prolongar la vida de personas que, debido a sus enfermedades o condiciones debilitantes, tenían, anteriormente, un desenlace rápidamente fatal; por ejemplo, los pacientes severamente traumatizados o aquellos con deficiencias inmunológicas, trastornos metabólicos, neoplasias, anomalías anatómicas y prematurez.

La supervivencia de estos individuos debilitados es un triunfo indiscutible de la medicina, el cual, desafortunadamente, se ve opacado por la mayor frecuencia con que se presentan en ellos las llamadas "infecciones oportunistas", o sea aquéllas debidas a microorganismos poco virulentos para un huésped con defensas normales, pero capaces de afectar letalmente a quien las tiene disminuídas.

Los agentes etiológicos de las infecciones oportunistas cubren toda la gama de la microbiología; hallamos, entre ellos, virus

como el de la enfermedad citomegálica y parásitos como el *Pneumocystis carinii*; bacterias: por ejemplo, las de los géneros *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Alcaligenes* y *Serratia*, la especie *Staphylococcus epidermidis* y la mayoría de las anaerobias; y, finalmente, hongos sobre todo los de los géneros *Cándida* y *Aspergillus*, el *Cryptococcus neoformans* y varios zigomicetos.

En su gran mayoría, los microorganismos oportunistas proceden de la flora ambiental o de la normal del cuerpo donde mantienen un estado de equilibrio con sus huéspedes; para que se produzcan cuadros clínicos de infección oportunista, es necesaria una ruptura en las defensas del huésped bien por su enfermedad básica o por los procedimientos a que es sometido con fines diagnósticos y terapéuticos.

Entre estos procedimientos hay algunos que favorecen el desarrollo de la infección oportunista y otros que hacen difícil su erradicación; respecto a los primeros hay que destacar:

- a) Los que proveen una puerta de entrada para el germen (sondas vesicales o venosas, cirugía mayor y aparatos de ayuda respiratoria).
- b) Los que perturban la flora (antibioterapia de amplio espectro) y,
- c) Los que disminuyen las defensas del paciente (inmunosupresión).

Por lo que hace a los procedimientos que dificultan la erradicación de la infección los más importantes son los que brindan al microorganismo un sitio dónde implantarse y persistir, a saber: prótesis valvulares, prótesis vasculares y derivaciones colocadas para corregir hidrocefalias.

Los cuadros clínicos de infección oportunista son muy heterogéneos pudiendo citarse, entre los más frecuentes, bacteremia, septicemia, endocarditis, bronconeumonía, meningitis, infección urinaria e infección de heridas. Ciertas condiciones debilitantes se asocian, con relativa constancia, a una modalidad dada de patología oportunista. Son ilustrativas de esta asociación la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en las quemaduras, la endocarditis por *Staphylococcus epidermidis* implantada sobre una prótesis valvular, la infección por *Cándida albicans* en el diabético y la infección urinaria por bacilos de la tribu Klebsiella-Enterobacter-Serratia cuando se instala, a permanencia, una sonda vesical.

Para poder interpretar los hallazgos microbiológicos en el campo de las infecciones oportunistas, es crucial la comunicación constante entre el clínico y el laboratorista; en efecto, utilizando sólo criterios microbiológicos, no es posible distinguir,

inequívocamente, los microorganismos patógenos de los inofensivos. La patogenicidad depende de las circunstancias del paciente y puesto que éstas son conocidas sólo por el clínico a él corresponde, con la asesoría del laboratorista, evaluar si el germen aislado está relacionado etiológicamente con el cuadro infeccioso o es parte de la flora normal del paciente.

Ciertos criterios facilitan la interpretación de un resultado permitiendo considerarlo como significativo; por ejemplo, si el aislamiento tuvo lugar a partir de un sitio normalmente estéril (sangre, LCR) o de una lesión cerrada (absceso drenado por punción); igualmente, si el microorganismo se observó y cultivó repetidamente de muestras que tienen flora normal (esputos seriados positivos para *Aspergillus*) o si el agente causal se visualizó en material histopatológico (zigomicetos, inclusiones de la enfermedad citomegálica).

Hay dos desarrollos que, muy seguramente, presenciaremos en un futuro próximo en el campo de las infecciones oportunistas; el primero de ellos es que su incidencia aumentará al paso que nuevos procedimientos médicos permitan prolongar la vida de más pacientes debilitados y, sobre todo, si tales procedimientos merman la capacidad de resistir y vencer las infecciones; el segundo es que asistiremos al surgimiento, como patógenos, de géneros o especies de microorganismos hasta hoy considerados inofensivos; tanto el clínico como el laboratorista deberán estar al tanto de estos desarrollos; la publicación, en este número de Antioquia Médica, de tres ejemplos de infección oportunista (una meningitis por *Listeria monocytogenes* y una infección sistémica por *Cryptococcus neoformans*, en pacientes con lupus erite-

matoso diseminado tratadas con corticoesteroides y una serie de niños cuyas quemaduras y mucosas respiratorias fueron colonizadas por *Pseudomonas maltophilia*) tiene como finalidad llamar la atención hacia la ocurrencia, en nuestro

medio, de esta modalidad de infección; estando sobre aviso serán más fáciles el diagnóstico oportuno y el tratamiento precoz.

FEDERICO DIAZ G.

BIBLIOGRAFIA

1. Klainer, A.S. y Beisel, W.R. Opportunistic Infection: A review. *Am. J. Med. Sci.* 258:431, 1969.
2. Keys, T.F. y Hewitt, W.L. Endocarditis due to Micrococci and *Staphylococcus epidermidis*. *Arch. Intern. Med.* 132:216, 1973.
3. Maki, D.G. y otros. Nosocomial urinary tract infection with *Serratia marcescens*: an epidemiologic study. *J. Infect. Dis.* 128:579, 1973.
4. Chemik, N.L. y otros. Central nervous system infections in patients with cancer. *Medicine* 52:563, 1973.
5. Dale, D.C. y Petersdorf, R.G. Corticosteroids and infectious diseases. *Med. Clin. N.A.* 57:1277, 1973.
6. Irwin, G.R. et al. Pathogenesis and prevention of intravenous catheter infections. *Yale J. Biol. Med.* 46:85, 1973.
7. Miller, R.M. y otros. Analysis of infections acquired by the severely injured patient. *Surg. Gynec. Obst.* 137:7, 1973.
8. Shaw, D. Infection associated with modern surgical procedures. *Postgrad. Med. J.* 48:230, 1972.
9. Lessof, M.H. Infection associated with immunosuppressive therapy. *Postgrad. Med. J.* 48:327, 1972.
10. Schimpff, S.C. y otros. Origin of infection in acute non-lymphocytic leukemia. Significance of Hospital acquisition of potential pathogens. *Ann. Intern. Med.* 77:707, 1972.
11. Prier, James E. and Herman Friedman, ed. *Opportunistic pathogens*. Baltimore, University Park. Press, c1974, 303p.

ESTUDIO CLINICO TOXICOLOGICO Y PATOLOGICO EN PACIENTES* CON INTOXICACION POR FOSFORO BLANCO

GUSTAVO VILLABONA M.D. **

CAMILO J. BORREGO A., M.D. ***

CARLOS CORTES C., M.D. ***

CARLOS J. URIBE MUTIS M. Sc. **

INTRODUCCION

La gran incidencia de intoxicaciones agudas, suicidas, con fósforo blanco en forma de "totes" o "martinicas", de caracteres epidémicos en épocas decembrinas, hizo necesaria una evaluación prospectiva de las condiciones que parecen comprobadas hasta ahora.

El tema de este trabajo ha sido revisado extensamente por muchos autores y, sin embargo, los esquemas terapéuticos no se

han modificado en lo fundamental, ni las cifras altas de mortalidad se han reducido. Así, Rubistsky y Myerson (1) en revisión retrospectiva de 14 pacientes indican una mortalidad del 50o/o, constituyendo un problema médico serio; Díaz — Rivera et al (2) encuentran 9 muertes (16o/o) en 55 pacientes y sugieren que la mortalidad está influida fundamentalmente por la cantidad de fósforo absorbido por el tracto digestivo; Marín et al (3) en revisión prospectiva con 93 pacientes hallan una mortalidad del 20,6o/o y puntualizan

* Presentado en el III Congreso de Medicina Interna.

** Universidad Industrial de Santander. División Ciencias de la Salud.

*** Hospital Universitario Ramón González Valencia.

la ineficacia de los esteroides para prevenir el desarrollo del coma hepático.

El presente trabajo tiene por objeto la revisión clínica, toxicológica y patológica en pacientes con intoxicación aguda por fósforo blanco en forma de "martinicas" o "totes".

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron veinticinco pacientes de diferente edad y sexo, que consultaron al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Ramón González Valencia, de Bucaramanga, entre el 25 de noviembre de 1973 y el 20 de enero de 1974, que aportaban datos de haber ingerido "martinicas" (pero ningún otro tóxico simultáneamente) antes de su ingreso. El promedio de fósforo iónico de cada "martinica" fue de 8,34 mgrs.

Para la determinación del tóxico a cada paciente se le tomó una muestra del contenido gástrico ya fuera del vómito o mediante sonda nasogástrica. Inmediatamente se procedía a lavar profusamente el estómago con permanganato de potasio al 1:2.000 hasta la desaparición macroscópica del tóxico; este lavado se repetía a intervalos de dos horas durante un día con 500 cc. de la solución, sin interesar el tiempo transcurrido entre la ingestión del tóxico y la consulta.

Además para producir la catarsis se proporcionaban al paciente 30 grs. de sulfato de magnesio, cada ocho horas durante siete días y enemas cada doce horas. Para unificar criterios se diseñó una historia clínica especial y se determinó que cada paciente fuera atendido diariamente por dos de los investigadores.

Los pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos, uno de los cuales recibió 16 mgrs/día de dexametasona; también se aplicaron las medidas generales aconsejables en estos casos: control de líquidos administrados y eliminados, líquidos parenterales y, a los pacientes que toleraban la vía oral, se les proporcionó una dieta hiperglúcida, hipoproteica y sin grasas.

Se solicitaron los siguientes exámenes de Laboratorio: bilirrubinas, transaminasas, tiempo de protrombina, hemograma completo, parcial de orina, coprológico, Nitrógeno, ureico, creatinina, glicemia, colesterol y fosfatasa alcalina; muestras de sangre, heces y contenido gástrico para examen quimiotóxico. Los exámenes de bilirrubina, transaminasas, tiempo de protrombina, heces y sangre (examen quimiotóxico) se renovaban cada cuarenta y ocho horas.

En las muestras recibidas en el Laboratorio de Toxicología (lavado gástrico, sangre completa y heces) se investigó la presencia de fósforo iónico mediante la técnica propuesta por Kaye (4) utilizando para el efecto el aparato modificado de Gutzeit. Este método es muy sensible y permite detectar hasta 20 microgramos de fósforo.

Una vez que el tiempo de protrombina lo permitiera se tomaba una biopsia hepática inicial y otra posterior en momentos diferentes a voluntad de cada paciente. Junto con la última biopsia se realizaba la prueba de retención de bromosulfaleína.

Todos los pacientes con tiempo de protrombina prolongado recibieron vitamina K1 y aquéllos que presentaban manifestaciones de encefalopatía metabólica, así

fueran mínimas, eran tratados para coma hepático en la siguiente forma: catarsis con sulfato de magnesio en la forma referida antes, Paromomicina 50 mg/kilo/día en cuatro dosis orales, enemas cada doce horas con 500 mg. de Paromomicina disuelta y líquidos endovenosos.

Los fragmentos para biopsias se fijaron en formol al 10o/o. Todos fueron incluidos en parafina y posteriormente sometidos a tinción con hematoxilina-eosina, PAS, Masson y PER para hierro. El material fue estudiado por el patólogo en forma independiente del conocimiento sobre el estado clínico del paciente. Los hallazgos histológicos fueron agrupados de acuerdo a los siguientes parámetros; cambios degenerativos, presencia de infiltrado inflamatorio, retención biliar, fibrosis y otros hallazgos.

RESULTADOS

En el cuadro No. 1 puede observarse, para el grupo control, la ocurrencia de muerte de dos pacientes quienes habían consultado después de veinticuatro horas de la ingestión del tóxico, no habían vomitado durante las doce primeras horas y habían ingerido seis y treinta martinicas respectivamente.

Otros tres pacientes con consulta después de las veinticuatro horas y quienes habían presentado vómito a las once horas de haber ingerido las martinicas no murieron. Además tres pacientes presentaron coma hepático y dos de ellos corresponden a las muertes reportadas anteriormente.

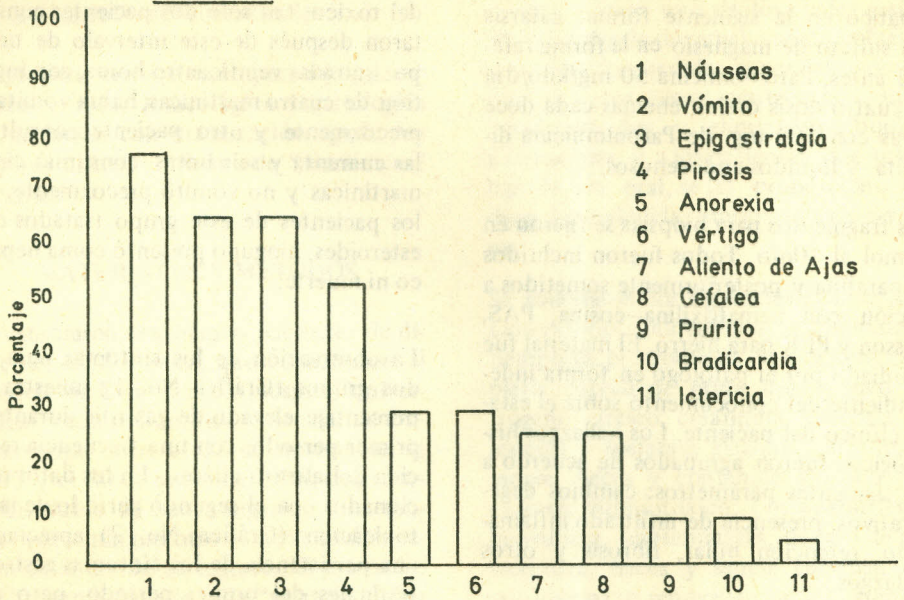
En el conjunto de pacientes del grupo experimental al que se le administró corticoides desde el ingreso, la mayoría consultó antes de las veinticuatro horas, con-

tabilizando el tiempo desde la ingestión del tóxico; tan sólo dos pacientes consultaron después de este intervalo de tiempo: uno a las veinticuatro horas, con ingestión de cuatro martinicas, había vomitado precozmente y otro paciente consultó a las cuarenta y seis horas, consumió cinco martinicas y no vomitó precozmente. En los pacientes de este grupo tratados con esteroides, ninguno presentó coma hepático ni muerte.

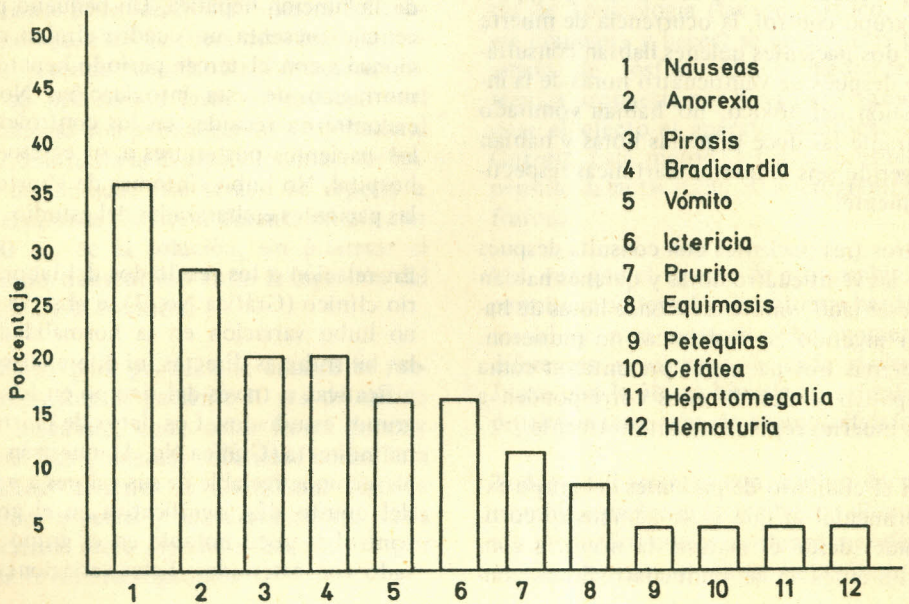
La observación de los síntomas para los dos grupos (Gráfica No. 1) muestra un porcentaje elevado de gastritis durante el primer período, con una frecuencia reducida del aliento alíaceo. En los datos relacionados con el segundo período de la intoxicación (Gráfica No. 2) apreciamos una persistencia de los síntomas gastrointestinales del primer período, pero con una menor frecuencia y la aparición en un pequeño porcentaje de sintomatología indicativa del comienzo de la alteración de la función hepática. Un pequeño porcentaje presenta un cuadro clínico relacionado con el tercer período hepatohemorrágico de esta intoxicación. No se encontraron recaídas en los controles de los pacientes posteriores a su egreso del hospital. No hubo síntomas de aborto en las pacientes embarazadas del estudio.

En relación a los resultados del laboratorio clínico (Gráfica No. 3) se observa que no hubo variación en la normalidad de las bilirrubinas directas, ni diferencias significativas a través del tiempo en los dos grupos estudiados. Los datos de bilirrubina indirecta (Gráfica No. 4) muestran una elevación apreciable de sus valores a partir del quinto día, significativa en el grupo control y poco notable en el grupo tratado con esteroides. Estas variaciones en

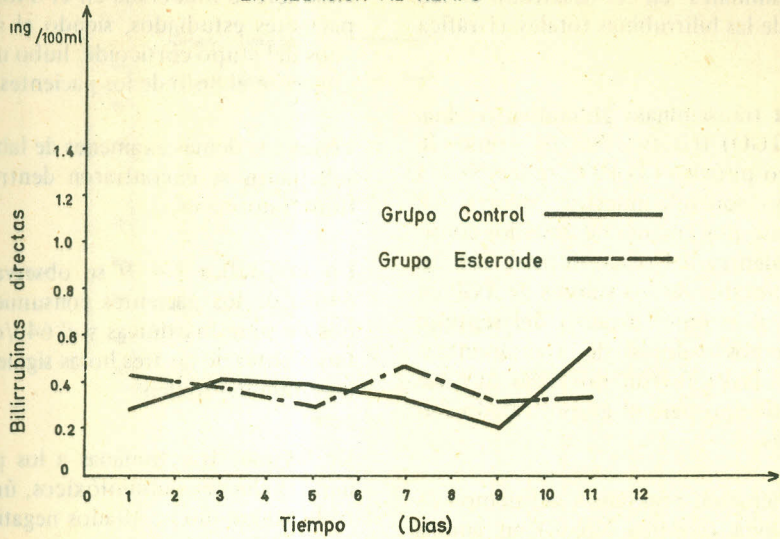
GRAFICA 1: SIGNOS Y SINTOMAS: PRIMER PERIODO



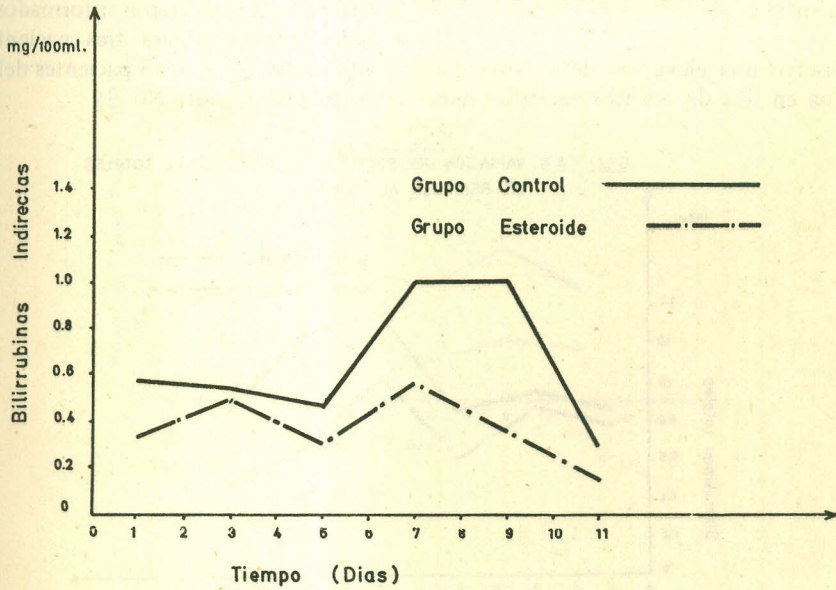
GRAFICA 2: SIGNOS Y SINTOMAS: SEGUNDO PERIODO



GRAFICA 3 : VARIACION DEL PROMEDIO DE BILIRRUBINAS DIRECTAS EN RELACION AL TIEMPO



GRAFICA: 4 VARIACION DEL PROMEDIO DE BILIRRUBINAS INDIRECTAS EN RELACION AL TIEMPO



las bilirrubinas indirectas motivaron tendencias similares en el desarrollo de los valores de las bilirrubinas totales. (Gráfica No. 5).

Tanto la transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) (Gráfica No. 6), como la glutámico pirúvica (TGP) (Gráfica No. 7) del grupo control, muestran valores discretamente por encima de aquéllos considerados dentro del rango normal, con un ascenso notable de los valores de TGP en relación al tiempo, a partir del séptimo día. Ambos valores de transaminasas (TGO y TGP) fueron normales durante todo el tiempo para el grupo tratado con esteroides.

Hubo alteración prematura del tiempo de protrombina (Gráfica No. 8) en ambos grupos estudiados con una tendencia a la normalización de estos valores a partir del tercer día y sin hallarse diferencia significativa entre ellos.

Se observó una elevación de la fosfatasa alcalina en dos de los tres pacientes que

presentaron coma hepático: una leucocitosis leve o moderada en el 44o/o de los pacientes estudiados, siendo el 64o/o de ellos del grupo corticoide: hubo una linfocitosis en el 80/o de los pacientes.

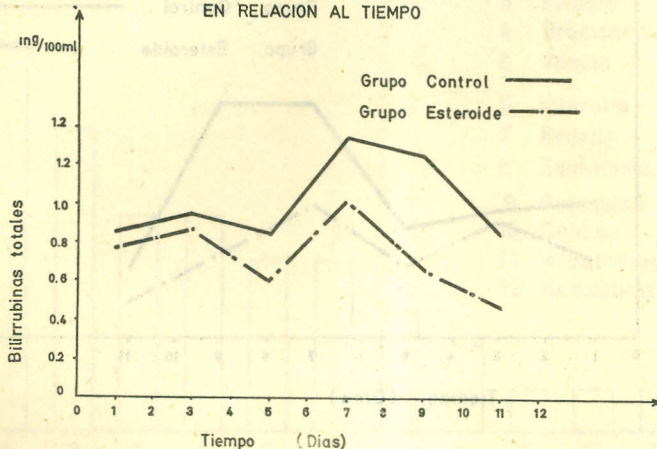
Todos los demás exámenes de laboratorio solicitados se encontraron dentro de los límites normales.

En la Gráfica No. 9 se observa que el 84o/o de los pacientes consumieron menos de siete martinicas y el 64o/o consultaron antes de las tres horas siguientes a la ingestión del tóxico.

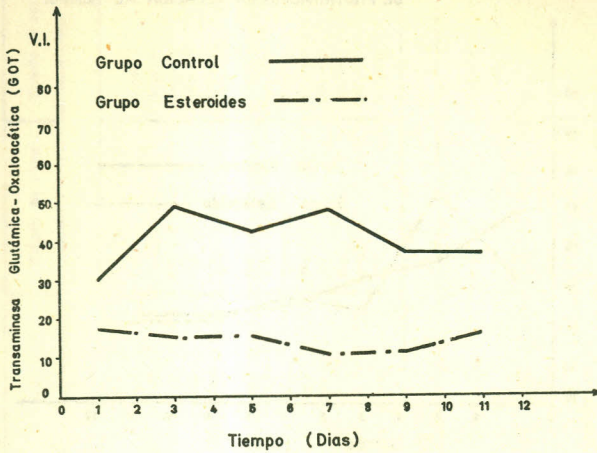
De las muestras tomadas a los pacientes para exámenes quimiotóxicos, únicamente la sangre dió resultados negativos para fósforo iónico en todos.

En relación a las muestras de lavado gástrico estudiadas fueron informados resultados negativos para tres pacientes del grupo control y ocho pacientes del grupo corticoide (Cuadro No. 2).

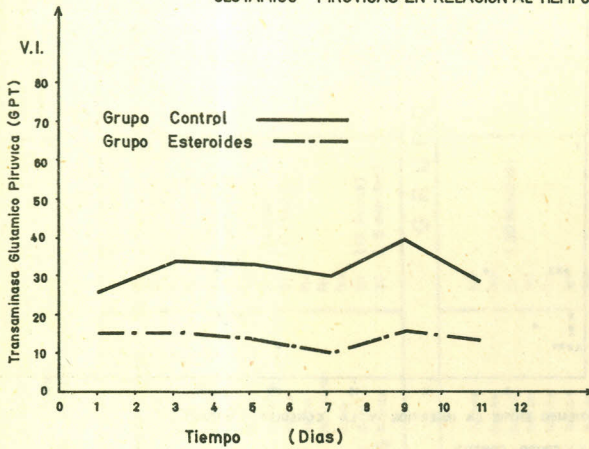
GRAFICA 5: VARIACION DEL PROMEDIO DE BILIRRUBINAS TOTALES EN RELACION AL TIEMPO



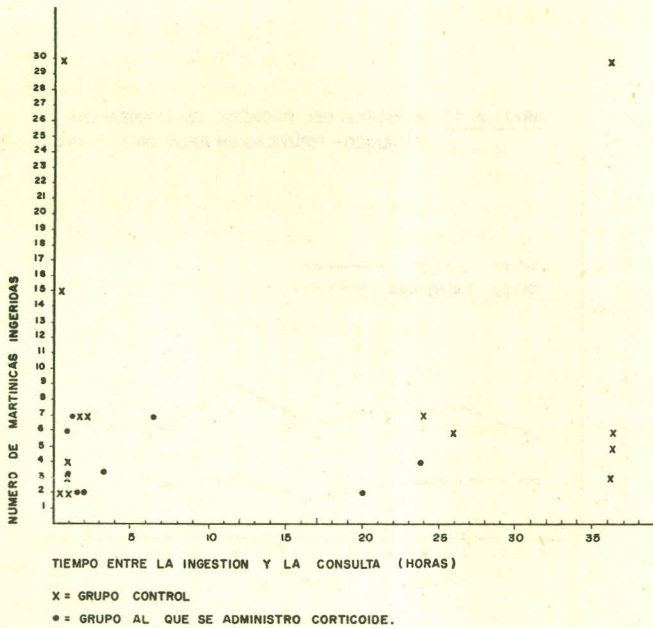
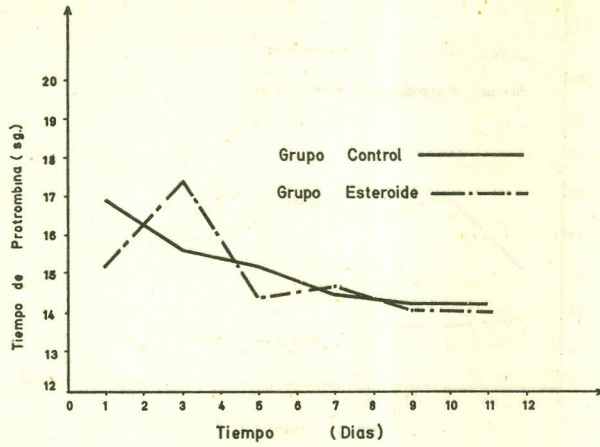
**GRAFICA 6: VARIACION DEL PROMEDIO DE TRANSAMINASAS
GLUTAMICO - OXALOACETICAS EN RELACION AL TIEMPO**



**GRAFICA 7: VARIACION DEL PROMEDIO DE TRANSAMINASAS
GLUTAMICO - PIRUVICAS EN RELACION AL TIEMPO**



GRAFICA 8 : VARIACION DEL PROMEDIO DE TIEMPOS DE PROTROMBINA EN RELACION AL TIEMPO.



GRAFICA N° 9 Relación entre tiempos de ingestion y consulta vs. numero de MARTINCAS

RESUMEN DE DATOS GLOBALES DE LA HISTORIA CLINICA
DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS
CUADRO Nº 1

Paciente Nº	Sexo	Edad	Año Matrícula ingreso	Tiempo entre la inges- tion y la consulta	Vómito precoz	Forma de la into- xicación	Intentos suicidas anteriores	Antecedentes	Estado de coma	Estado al egreso
----------------	------	------	-----------------------------	--	---------------	-------------------------------	---------------------------------	--------------	----------------	------------------

GRUPO CONTROL

				A las....	SUICIDA					
1	M	14	3	1/2 hora	No		No	(-)	No	Mejoría
2	M	18	6	26 horas	Si (19 horas)	..	No	(-)	Grado III	Muerte
3	M	17	5	42 horas	Si (3 horas)	..	No	(-)	No	Mejoría
4	M	27	4	1 hora	Si (1 hora)	..	Si (Barbituricos)	(-)	No	Mejoría
5	M	18	6	45 minutos	No	..	No	Otitis crónica	No	Mejoría
6	F	18	3	36 horas	Si (inmediato)	..	No	(-)	No	Mejoría
7	M	22	30-40	1/2 hora	No	..	No	(-)	No	Mejoría
8	F	24	2	20 minutos	Si (inmediato)	..	No	(-)	No	Mejoría
9	F	18	7	24 horas	Si (11 horas)	..	Si (Fosforo rojo)	(-)	Grado III	Mejoría
10	F	19	7	2 horas	No	..	No	(-)	No	Mejoría
11	F	23	15	15 minutos	No	..	No	Embarazo ± 8S	No	Mejoría
12	F	20	2	1 hora	No	..	No	(-)	No	Mejoría
13	M	16	30	3 días	Si (12 horas)	..	No	(-)	Grado III	Muerte
14	F	16	7	2 1/2 horas	Si (5 minutos)	..	No	Asma bronquial embarazo ± 12S	No	Mejoría

GRUPO CORTICOIDE

1	M	27	10	1/2 horas	No	SUICIDA	Si (Largactil)	PSiquiátricos	No	Mejoría
2	F	15	2	1 1/2 horas	No	..	No	(-)	No	..
3	F	31	7	6 1/2 horas	Si (20 minutos)	..	No	(-)	No	..
4	F	16	4	24 horas	No	..	No	(-)	No	..
5	F	16	2	2 horas	No	..	No	(-)	No	..
6	F	15	5	46 horas	No	..	No	(-)	No	..
7	F	17	2	1/2 horas	No	..	No	Embarazo ± 8S	No	..
8	F	17	3	3 horas	No	..	No	(-)	No	..
9	F	40	3	1/2 horas	No	..	No	Colecistectomía	No	..
10	M	50	7	1 1/2 horas	No	..	No	(-)	No	..
11	F	20	3	3 horas	No	..	Si (Fosforo rojo)	Hipertencion	No	..

En cuanto al examen de fósforo iónico en heces, se encontraron resultados negativos durante todo el tiempo de hospitalización para dos pacientes del grupo control y para cinco pacientes del grupo corticoide (Cuadro No. 2).

Dos pacientes del grupo control y cuatro del grupo corticoide presentaron resultados positivos para fósforo iónico en heces en algún momento de su hospitalización, sin haber sido reportados resultados positivos en la muestra de lavado gástrico (Cuadro No. 2).

Un paciente del grupo control y otro del grupo corticoide presentaron resultados positivos para fósforo iónico en lavado gástrico y negativo en las heces durante todo el tiempo de hospitalización. (Cuadro No. 2).

Siete pacientes del grupo control y dos pacientes del grupo corticoide presentaron simultáneamente resultados positivos para fósforo iónico tanto en lavado gástrico como en heces en algún momento de su internamiento (Cuadro No. 2).

RESULTADOS DE LABORATORIO

CUADRO N° 2.

PACIENTE N°	BILIRRUBINAS (TOTAL / DIRECTA)	T. G.O. (U.I.)	T. G.P. (U.I.)	TIEMPO DE PROTROMBINA	PRESENCIA DE FOSFORO IONICO EN:		R.BROMOSULFTEALINA
					LAVADO GASTRICO	HECES	
GRUPO CONTROL							
1	2,10 / 0,20	50	45	15	NEGATIVO	POSITIVO	NO SE HIZO
2	11,45 / 7,0	655	200	58	NO SE HIZO	NO SE HIZO	MUERTE
3	2,20 / 0,95	100	124	15	POSITIVO	POSITIVO	1,5%
4	1,25 / 0,20	85	70	15	POSITIVO	POSITIVO	2,7%
5	1,1 / 0,4	110	55	17	POSITIVO	POSITIVO	0,5%
6	1,05 / 0,4	64	60	16	POSITIVO	POSITIVO	NO SE HIZO
7	1,25 / 0,75	60	25	16	POSITIVO	POSITIVO	0,5%
8	0,90 / 0,20	45	60	15	POSITIVO	POSITIVO	2,5%
9	17,45 / 11,25	600	300	NO COAGULA	POSITIVO	POSITIVO	5,5%
10	0,55 / 0,35	95	70	15	NEGATIVO	POSITIVO	2,5%
11	1,10 / 0,55	20	18	14	NO SE HIZO	POSITIVO	2,5%
12	1,05 / 0,35	15	13	21	NO SE HIZO	POSITIVO	1,7%
13	14,45 / 9,60	NO SE HIZO	NO SE HIZO	NO COAGULA	POSITIVO	NEGATIVO	MUERTE
14	1,45 / 0,55	11	" "	15	POSITIVO	NEGATIVO	0,7%
GRUPO CORTICOIDE							
1	1,05 / 0,35	26	31	18	NEGATIVO	POSITIVO	0,5%
2	0,55 / 0,40	20	20	15	NEGATIVO	NEGATIVO	0,7%
3	3,75 / 1,90	15	14	21	NEGATIVO	POSITIVO	1,7%
4	0,55 / 10,20	27	16	22	NEGATIVO	NEGATIVO	1,5%
5	1,05 / 10,55	26	24	15	POSITIVO	POSITIVO	1,5%
6	0,85 / 0,15	23	25	16	NEGATIVO	POSITIVO	3,5%
7	0,85 / 0,35	24	26	15	NEGATIVO	POSITIVO	1,7%
8	0,95 / 0,40	15	2	17	NEGATIVO	NEGATIVO	2,5%
9	0,70 / 0,40	16	2	16	NEGATIVO	NEGATIVO	5,5%
10	0,75 / 0,20	16	NO SE HIZO	15	POSITIVO	NEGATIVO	0,5%
11	1,25 / 0,40	16	" "	18	POSITIVO	POSITIVO	0%

NOTA: Los datos de bilirrubinas transaminasas y tiempo de protrombina corresponden a las cifras mas altas durante el periodo de hospitalización.

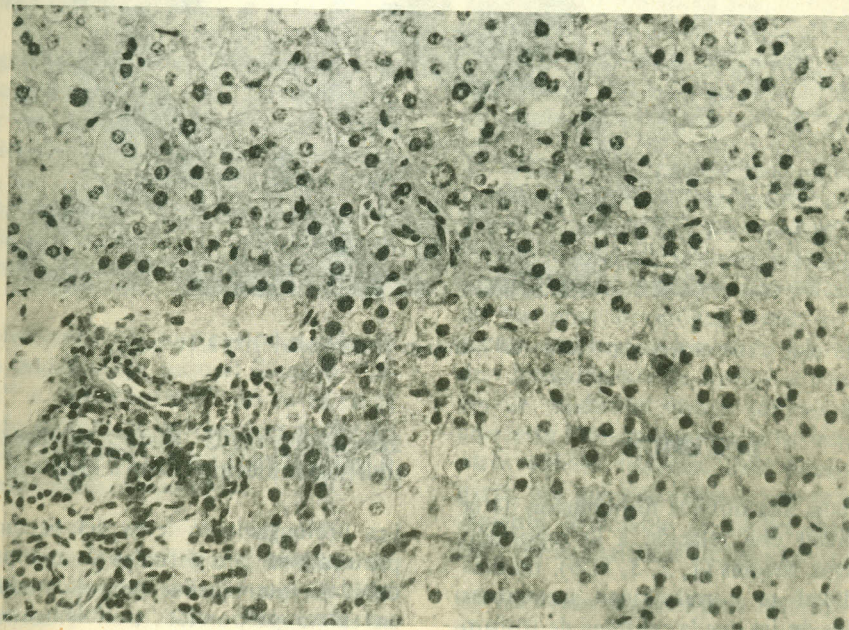
La prueba de bromosulftealina fué realizada al tiempo de la biopsia hepática control.

Un paciente del grupo control y cuatro del grupo corticoide presentaron resultados negativos para fósforo iónico en lavado gástrico y heces durante todo el tiempo de su internamiento. (Cuadro No. 2).

En todas las biopsias iniciales se encontraron alteraciones inespecíficas en cuanto a calidad y localización (Gráfica No. 10).

Las alteraciones más constantes (100o/o) fueron de tipo degenerativo, consistentes en marcada degeneración hidrópica, difusa, sin ninguna distribución zonal. El infiltrado inflamatorio estuvo compuesto primordialmente por Neutrófilos (60o/o) y Linfocitos (56o/o). En el 20o/o se encontró además infiltrado eosinófilo (Gráfica No. 11). La retención biliar fue de tipo

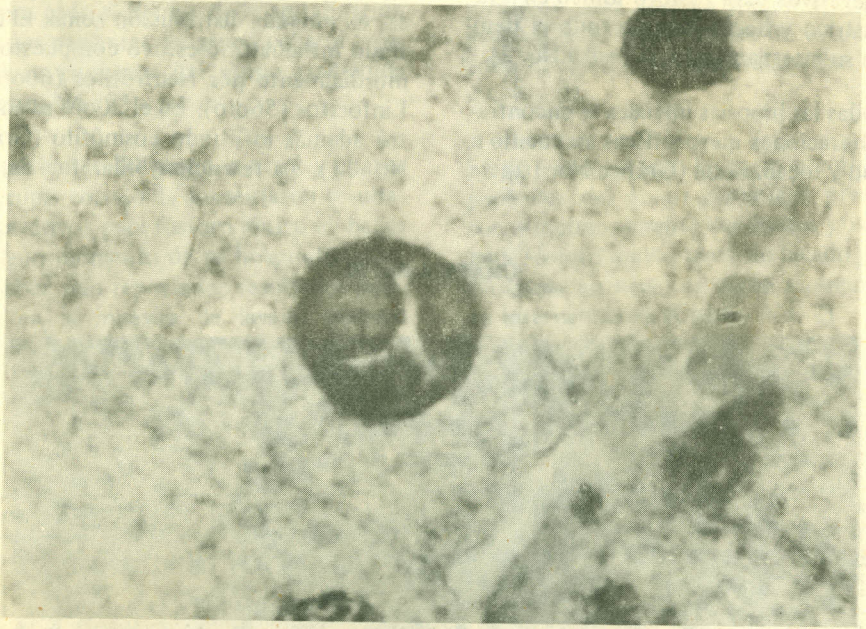
GRAFICA No. 10



Se muestra degeneración hidrópica, infiltrado inflamatorio de mononucleares y neutrófilos, degeneración grasa y cuerpos de inclusión intranuclear. 40/1,25/10. aum.

intracelular y se halló en el 20o/o de las biopsias iniciales, pero en ninguna de las de control. En ninguno de los casos se encontró cirrosis al tiempo de la biopsia de control posterior. En las biopsias ini-

ciales se halló una marcada depleción de glucógeno, alteración que no estuvo presente en las biopsias posteriores. Además no hubo depósito de hierro en las biopsias estudiadas.



Se observa un cuerpo de inclusión intranuclear. 100/2/10 aum.

DISCUSION

Se aprecia una notable disminución de la mortalidad con relación a lo reportado por otros autores (1, 2, 3, 5, 6). En esta mortalidad se correlacionan numerosas variables de las que la cantidad de fósforo absorbido por el tracto digestivo parece ser la más influyente (2).

Hay una leve diferencia a favor del grupo corticoide en la gravedad de la intoxicación, las bilirrubinas y las transaminasas, pero estas diferencias encontradas no son significativas desde el punto de vista estadístico aunque podría pensarse que la De-

xametasona fue la causante de ellas y posiblemente previno el coma hepático.

Las prolongaciones leves del tiempo de protrombina son difíciles de interpretar debido a que aquellas que sólo modifican en escasa proporción, posiblemente son debidas a alteraciones de la flora bacteriana por la catarsis y/o a daño leve del hepatocito; en todo caso, está indicada la vitamina K1.

En este trabajo administramos la catarsis por siete días, pero ésta puede suspenderse antes, si las determinaciones de fósforo iónico en heces resultan negativas en tres ocasiones sucesivas.

Las observaciones de La Due, et al, (7) según las cuales los pacientes que vomitan antes de las diez horas no mueren, son válidas, aunque dos pacientes del grupo corticoide tratados en este estudio consultaron en forma tardía, (24 y 46 horas después) no presentaron vómito y no murieron. El hecho presentado por los pacientes que no vomitaron precozmente, asegura que las martinicas pasaron por el tracto digestivo actuando por consiguiente el factor grado de absorción. Cuando el fósforo es tragado en forma compacta, la absorción es muy lenta y a veces casi nula. Orfila (8) ha verificado que un boñado grande de fósforo suministrado a un perro podía recorrer todo el tubo digestivo y ser excretado en las heces sin haber ocasionado síntomas graves de intoxicación. Sin embargo la absorción del fósforo, independientemente de su cantidad, puede verse incluida por la presencia de alcohol, grasas o alimentos.

Se observaron los tres períodos clásicos de la intoxicación, pero el llamado "Latente" o "asintomático" no lo es en el sentido estricto ya que algunos pacientes presentaron síntomas gastrointestinales o del inicio del tercer período.

El hecho de que un gran porcentaje de pacientes consumieron menos de siete martinicas y consultaron dentro de las tres horas siguientes a la ingestión del tóxico permite explicar parcialmente la baja mortalidad. Este hecho no corrobora la observación previa (3) de que a mayor número de martinicas ingeridas el paciente consultaba en forma rápida a causa de los síntomas de gastritis por fósforo; por este motivo puede suponerse que el número de martinicas ingeridas no es una variable determinante de la precocidad de

la consulta y que otros factores de diferente índole deben también influir.

A pesar de que algunos autores (9) han reportado resultados de laboratorio positivos para fósforo iónico en sangre, en este trabajo en ninguna muestra de sangre investigada se encontró dicho resultado. La confusión que existe desde el punto de vista analítico entre la determinación de fósforo iónico y fósforo en forma de fosfato inorgánico, permite a los autores interpretar cualquier resultado positivo para fósforo iónico en sangre como una utilización equivocada de la determinación del fosfato, normalmente presente en la sangre, en lugar de la determinación de fósforo iónico buscado.

El fósforo una vez absorbido por el tracto digestivo va por la vena porta al hígado donde es oxidado a ácidos hipofosforoso y fosfórico produciendo una verdadera superoxidación y, mediante este mecanismo, un trastorno metabólico severo del hepatocito. Del hígado lesionado sale un residuo insignificante de fósforo y compuestos de oxidación menos tóxicos que se cree sean los responsables de las lesiones a otros niveles tisulares. Esto explica, en parte, por qué este elemento no es químicamente detectable en sangre mediante las técnicas analíticas convencionales.

Un resultado negativo para fósforo iónico en el lavado gástrico de un presunto intoxicado puede indicar que no hubo ingestión del tóxico, o que éste pudo ser expulsado totalmente en el vómito o bien la consulta fue tardía o dio tiempo para la absorción del fósforo. Debe considerarse también un proceso de oxidación del elemento en el estómago (8).

En ninguna de las muestras biológicas se observó fosforescencia en la oscuridad.

Este hallazgo e informaciones de otros autores (8) hacen pensar que no es frecuente, como se ha venido preconizando hasta ahora.

El concepto clásico (10) de cambios a nivel de la zona periférica del lobulillo hepático, en pacientes intoxicados con fósforo no tiene base de sustentación en el presente estudio. La inespecificidad de los cambios hace que el diagnóstico de esta condición sobre puras bases morfológicas sea imposible o "dudosa" según Salfelder y Seelkop (11).

Aunque a nivel del microscopio electrónico se han descrito cambios en el retículo endoplasmático, pérdida de polisomas y ribosomas, acumulación de grasa y edema de las mitocondrias, estas respuestas de la célula hepática, son similares en los diversos tipos de toxinas o agentes etiológicos, lo cual habla también de la inespecificidad de la microscopía electrónica sola según Ganote y Otis (12).

La degeneración eosinofílica no es un hallazgo constante en estos hígados. Llama la atención la presencia de cambios intranucleares consistentes en vacuolización e inclusiones (11 casos) alteraciones éstas que inicialmente se consideraban como específicas de ataque viral (13).

El aflujo de neutrófilos probablemente es la consecuencia de la fase exudativa o catarral producida por el fósforo (14). La retención biliar intracelular no tiene ninguna relación con los niveles séricos de bilirrubina. La fibrosis portal hallada en el momento de la primera muestra no sabemos si obedezca al colapso producido por la masiva destrucción del parénquima hepático ya que la evolución tan corta pare-

ce descartar actividad regeneradora. Podría también ser la consecuencia histológica del depósito de sustancias con afinidad por colorantes similares a las del tejido conectivo (13). Se trató de analizar la actividad regeneradora en base a criterios citológicos puros, pero no se halló ninguna evidencia en la acentuación de este proceso fisiológico.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Creemos que el tratamiento inicial uniforme previamente establecido y el seguimiento diario con esquemas definidos es el procedimiento más valioso para la disminución de la mortalidad.
2. La sangre es una muestra discutible en relación a la validez de las determinaciones del fósforo iónico en ella. Los exámenes quimiotóxicos del contenido gástrico y heces son una ayuda en el diagnóstico y tratamiento de esta intoxicación.
3. Aunque el presente trabajo arroja resultados favorables el grupo tratado con esteroides, lo reducido de esta muestra de pacientes, no permite hacer inferencias válidas sobre la bondad del tratamiento con esta droga. Para definir aproximadamente la eficacia o ineficacia de los corticoides sería necesario diseñar un nuevo experimento con una muestra más grande de pacientes que anulará la variación de los resultados atribuidos al azar o al error en las medidas o también escoger una muestra de animales de laboratorio que facilitará el control estricto de las variables; con este tipo de

sujetos se podrían mantener constantes algunos factores que influyeron en la mortalidad de los sujetos de este estudio y se controlaría estrictamente la variable tiempo de consulta.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece de la manera especial la valiosa colaboración de la estudiante Vilma

Amaya; la disponibilidad de recursos suministrados por la Universidad Industrial de Santander, a través de los departamentos de audiovisuales y química, así también al I.N.P.E.S. a través de su grupo de Patología y medios audiovisuales en los trabajos de Hispatología y Fotomicrografía.

BIBLIOGRAFIA

1. Rubitsky H.J., Myerson R.M., Acute Phosphorus poisoning. *Archives of internal medicine* 83:164-178, 1949.
2. Díaz-Rivera R.S., Ramos-Morales F., García-Palmieri M.R. Ramírez E.A.: The electrocardiographic changes in acute phosphorus poisoning in man. *Amer J. Med Sc.*, 24:758-765 Jun, 1961.
3. Marin G.A., Montoya C.A., Sierra J.L., Senior J.R.: Corticosteroid and exchange transfusion for yellow-phosphorus intoxication *The new england journal of medicine* 284 3:125-128, January, 1971.
4. Kaye S., *Handbook of emergency toxicology*, third edition, Charles Thomas Publishers, Pag. 365-367, 1970.
5. Amaya A., Pacheco J.A. Gerendas M., Villafañe A., Viera M. Guillarte C., Intoxicación por fósforo blanco (saltaperoico). *La Semana Médica* Vol. 143, No. 4768 Pag. 1282-1389, noviembre, 1973.
6. Escobar J., Fonseca E., Saravia J., Rocha, Chalem F., Peña M., Intoxicación aguda por fósforo blanco. *Tribuna Médica* Vol. 2, No. 62, Pág. 45-48, noviembre, 1962.
7. Ladue J.S., Schenken J.R., Kuker L.H.: Phosphorus poisoning *Amer J. Med. Sc.* 208:223-31, 1944.
8. Fabre R., Truhaut R., Granier-Doyeux M., *Compendio de toxicología*. Tomo II Ediciones de la Biblioteca Universidad Central de Venezuela, Caracas, Págs. 798-817, 1962.
9. Uribe G.C., Rey F.E., Montañez C., López V.C., López E.G., Arévalo R.: Intoxicación por fósforo blanco. *Tribuna Médica* Vol. VI 291:26-27, junio 1967.
10. Robbins Stanley L. *Tratado de Patología*, Tercera Edición, Editorial Interamericana S.A., México D.F., pág.825, 1968.

11. Salfelder K., Seelkopf C., Acute phosphorus poisoning in man with autopsy findings, *YEAR BOOK of Pathology and Clinical Pathology*, 1963-1964 Series, YEAR BOOK medical publishers, Inc. Chicago, pág. 55-56.
12. Ganote Ch. E., Otis J.B.: Characteristic lesions of yellow phosphorus-induced liver damage, *Laboratory investigation*, Vol. XXXI 3:207, 1969.
13. Pérez Tamayo R. *Mechanisms of Disease* First edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pág. 267, 1961.
14. Anderson W.A.D. *Patología*, Quinta Edición, Editorial In termédica, Buenos Aires, pág. 21, 1968.

¿ES LA ACTIVIDAD MECANICA INTESTINAL

SUSCEPTIBLE DE APRENDIZAJE? ***

*J. Alejandro Mendoza C., M.D.**

*José H. Peñaloza-Rojas, M.D.***

Departamento de Fisiología,

Facultad de Medicina, U. de A.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El intestino delgado de conejo, tanto in vitro como in vivo, incluyendo la implantación crónica, es excelente preparación para el estudio del automatismo de estructuras biológicas del sistema autónomo.

La actividad espontánea del músculo liso intestinal en este experimento se caracteriza por ondas rítmicas de 12 a 16 por minuto en las preparaciones in vitro; de 4 a 6 y 10 a 20 por minuto en preparaciones in vivo en animales bajo anestesia general con nembutal, en animales paralizados con flaxedil y en aquéllos implantados crónicamente en los cuales se hace el registro con el animal despierto y con libertad de movimientos.

La estimulación eléctrica consiste en trenes de pulsos cuadrados de 7 c/s, 10 a 15 voltios, 10 mseg de duración de cada pulso, durante 5 ó 10 segundos, con intervalos iguales de reposo y repetidos tales trenes por lapsos de 30 minutos. Por lo general da origen a lo siguiente:

* Profesor Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, U. de A.

** Profesor Asociado, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, U. de A.

*** Este trabajo fué auspiciado por Colciencias y su informe preliminar presentado en el 1o. Seminario de Científicos Colombianos, Bogotá, 1973.

1. En la preparación in vitro se observa aumento del tono muscular intestinal y mayor acortamiento de las fibras musculares durante los movimientos peristálticos lo cual se manifiesta en el registro por el ascenso de la línea basal, y mayor amplitud de las ondas. Estas respuestas sólo se observan mientras se mantiene aplicado el estímulo.
2. En el animal anestesiado, con preparación in situ, produce el mismo efecto que en la preparación in vitro. Además, como hecho sobresaliente, el efecto de la estimulación persiste por algunos minutos después de suspender la estimulación.
3. En la preparación in situ con el animal paralizado con flaxedil la respuesta se caracteriza por presentar mayor amplitud sólo durante la estimulación.
4. En aquellas preparaciones en las cuales los animales están despiertos la actividad periódica y muy rítmica, presentó durante la estimulación mayor amplitud, incremento de la frecuencia así como también mayor duración.
5. Con los parámetros que utilizamos no es posible hacer que esta preparación biológica del sistema autonómico continúe respondiendo a la frecuencia que tratamos de imponerle. Es decir, es imposible modificar temporalmente las características inherentes de la actividad de este sistema mediante la estimulación eléctrica utilizada.

Por lo tanto podemos inferir, que esta estructura no es capaz de "aprender" un nuevo ritmo y/o frecuencia al menos con los parámetros utilizados en tales condiciones experimentales.

Insistentemente se ha afirmado que las funciones viscerales son totalmente autónomas, involuntarias y por lo tanto no susceptibles de aprendizaje. Las teorías sobre el aprendizaje consideran dos tipos diferentes de éste: Uno involuntario o condicionamiento de tipo pavloviano, y otro voluntario, instrumental o de ensayo y error, los cuales se lograrían por mecanismos neurofisiológicos diferentes. En consecuencia, la actividad visceral no podría ser influida por la voluntad o por el aprendizaje instrumental como sucede con la musculatura esquelética. Sin embargo, los trabajos de *Miller y Carmona*(7) demuestran que se pueden adiestrar perros sedientos a aumentar o disminuir la secreción salivar empleando agua como recompensa. *Trowill*(10) adiestró ratas curarizadas a aumentar o a disminuir la

frecuencia cardíaca mediante la estimulación eléctrica de zonas cerebrales de recompensa. *Di Cara* (1-6) y *Miller*, (8-9) a su vez, empleando métodos semejantes lograron adiestrar ratas a aumentar o a disminuir la frecuencia cardíaca, a dar respuestas vasomotoras diferenciadas, modificar el volumen de formación de orina y de otras funciones viscerales como la actividad intestinal.

Teniendo en cuenta estos valiosos hallazgos y que el sistema digestivo también tiene funciones autónomas por excelencia, consideramos de interés estudiar la posibilidad de que una estructura de este sistema, fuere capaz de modificar su ritmo y/o la frecuencia natural inherente, consecutivamente a la estimulación eléctrica.

MATERIAL Y METODO

En la realización de este experimento se utilizó intestino de conejo. Las condiciones experimentales bajo las cuales se hicieron las observaciones de la actividad intestinal espontánea y consecutiva a la estimulación eléctrica fueron las siguientes:

- A. Segmentos de intestino delgado colocado en solución de Tyrode.
- B. Intestino delgado in situ con el animal bajo anestesia general con Nembutal a razón de 35 mg por kilogramo de peso corporal.
- C. Intestino delgado, in situ con el animal paralizado con Flaxedil.
- D. Intestino delgado, con el animal despierto, al cual se le implantaba (bajo anestesia general) sondas y electrodos intestinales.

Se utilizaron 32 conejos, 8 para cada preparación. El mecanograma intestinal se registraba mediante un polígrafo Grass Modelo 5D de 4 canales, sondas de polietileno y un electromanómetro de señales de presión y volumen PT5 A. La sonda se introducía en la luz intestinal y se fijaba a la pared del mismo. El extremo libre se conectaba al electromanómetro de registro, el que a su vez estaba conectado al polígrafo.

El estímulo consistía en trenes de pulsos eléctricos aplicados mediante un estimulador electrónico Grass S-48 con los siguientes parámetros: 10 a 15 voltios, 10 mseg de duración de cada pulso; 7 c/s de frecuencia, durante 5 ó 10 segundos con intervalos también de 5 ó 10 segundos. La

estimulación se prolongaba por 30 minutos. También se usaron otros parámetros de estimulación.

Los electrodos de estimulación fueron hechos con alambre delgado, de embobinar, y en uno de sus extremos se les soldaba puntas de alambre de platino las cuales estarían en contacto con la estructura biológica. Para poner en contacto con el tejido intestinal estas puntas de platino se incluían en un pequeño disco de acrílico de 1.5 cm de diámetro y 4 mm de espesor. Las puntas sobresalían 1 mm el que, al adherir el disco al músculo, se introducía en él. El disco se fijaba al intestino con hilo a través de tres orificios hechos previamente en el disco dispuestos en forma de triángulo equilátero entre ellos.

Los segmentos intestinales se mantenían a 38°C y con oxigenación constante y uniforme en solución Tyrode para intestino.

Las sondas para uso intraintestinal llevan fijos paralelamente a su cara externa los dos electrodos cuyos extremos se hallaban a 10 ó 15 mm de su orificio interno.

La preparación in vitro consistía primordialmente de segmentos de íleo de unos 5 cms de longitud, tomados del animal inmediatamente después de ser sacrificados.

Uno de sus extremos se fijaba a un soporte que se sumergía en el baño de perfusión y el otro extremo al manómetro mediante un tubo de polietileno, o bien a una palanca inscriptora mediante un hilo. De esta manera era posible registrar cambios de presión intraluminal intestinal y el acortamiento del segmento intestinal respectivamente.

El experimento se iniciaba registrando la actividad espontánea del intestino durante 30 minutos; luego se aplicaba la estimulación eléctrica durante 30 minutos; se suspendía ésta durante un lapso igual; luego se estimulaba nuevamente durante otros 30 minutos y se interrumpía en igual forma, y así sucesivamente durante 4 horas en promedio. Durante todo este tiempo experimental se registraba la actividad mecánica intestinal ininterrumpidamente.

El procedimiento seguido con la preparación *in situ* era el siguiente: Animales en ayuno de 12 horas, bajo anestesia general con Nembutal — a razón de 35 mgr/kg de peso corporal, mediante laparotomía media abdominal se les colocaba una sonda de polietileno en el lumen intestinal y se les implantaba los electrodos bipolares en la pared intestinal a 2 cm aproximadamente del extremo de la sonda intestinal.

La sonda y los electrodos de los animales crónicamente implantados se fijaban en el dorso o en un costado del animal, mediante arnés especialmente confeccionados para tal propósito.

RESULTADOS

El intestino delgado usado para este experimento siempre dió origen a un mecanograma de características muy semejantes en las diversas preparaciones utilizadas.

A. *Preparación de intestino aislado (in vitro).*

La actividad espontánea en esta preparación presentaba ondas de gran amplitud, rítmicas, con frecuencia de 12 a 16 por minuto, de manera

ininterrumpida. La estimulación eléctrica produjo, por regla general, ascenso de la línea basal así como incremento en la amplitud de las ondas, sin modificar la frecuencia ni la ritmicidad. Sin embargo, después de varios períodos de estimulación la actividad registrada no presentaba diferencia alguna de aquélla obtenida previamente a la estimulación.

B. *Preparación de intestino in situ con el animal anestesiado:.*

El mecanograma intestinal espontáneo del animal bajo anestesia general con nembutal se caracterizaba por la presencia de ondas rítmicas menos amplias que las registradas en la preparación *in vitro*, con frecuencia de 4 a 6 ciclos por minuto. Superpuestas a ésta actividad aparecían trenes de ondas de 10 a 20 ciclos por minuto durante 30 a 120 segundos a intervalos de 120 segundos aproximadamente.

La estimulación eléctrica, con los parámetros ya indicados, produjo aumento marcado de la actividad intestinal el cual se manifestó mediante ondas de mucha mayor amplitud que las del registro inicial, con frecuencia de 10 a 12 por minuto. Este tipo de respuestas se mantuvo durante algunos minutos aún después de haber suspendido la estimulación. Minutos más tarde reaparecía la actividad intestinal obtenida al comienzo del experimento previamente a la estimulación eléctrica.

Posteriores períodos de estimulación con los mismos parámetros utilizados anteriormente daban origen a respuestas semejantes a la ya descrita. Sin embargo una vez suspendido el estímulo, la observación por períodos mayores a 1 hora permitió establecer que la actividad intestinal en estas condiciones experimentales no sigue el patrón de respuesta inducido por la estimulación eléctrica con los parámetros descritos previamente.

C. *Preparación de intestino in situ en animal paralizado con Flaxedil.*

La actividad espontánea del intestino delgado de esta preparación era muy semejante a la observada en las preparaciones anteriores.

La estimulación eléctrica del músculo con los mismos parámetros descritos previamente, produjo aumento de la actividad intestinal manifiesta por un registro caracterizado por ondas rítmicas de mayor amplitud que las del control, persistentes y muy semejantes a las registradas de la preparación del grupo B, aunque sólo durante los períodos de estimulación más no de reposo.

D. *Preparación de intestino in situ en animales implantados crónicamente, despiertos y con libertad de movimiento.*

La morfología y características del registro obtenido en esta preparación eran muy semejantes a las descritas en las preparaciones precedentes, es decir, frecuencia de aparición de 10 a 15 por minuto por

períodos que oscilaban entre 30 y 120 segundos seguidos de intervalos de menor actividad (menor frecuencia y menor amplitud) durante 120 segundos aproximadamente.

La estimulación eléctrica, con diversas intensidades, dió origen a ondas mucho más amplias, de mayor frecuencia y duración que las obtenidas previamente a la estimulación. Esta actividad se registraba solamente mientras se mantenía aplicado el estímulo. Segundos después de suspendido éste, la actividad presentaba las mismas características de la inicial o de control.

SUMMARY

It is now adduced by many authors that the visceral function can be modified by means of the instrumental learning despite the "classic" knowledge of their exclusive autonomic nervous control.

In this experimental study we attempt to confirm if it is possible on one visceral structure like intestinal muscle to modify any time its mechanical features with instrumental learning, but without any kind of reward stimulus.

The spontaneous activity of small intestine of rabbits and that evoked by the application of electrical stimulation is registered and analyzed in the following conditions:

- 1) *in vitro*.
2. *In situ* with anesthetized animal.

3. In situ with the animal paralyzed with Flaxedil; and
4. In situ with the animal awoken.

The stimuli consist of trains of electrical impulses of 7 c/s, 10 volts intensity, and 10 msec duration applied during 5 or 10 seconds followed by a 10 second period

of no stimulation, repeating these maneuvers throughout a 30 minutes period, after which the new activity, spontaneously emerged, is registered.

The results obtained by us in this type of experiment permit us to conclude that the autonomic structure doesn't learn a new rhythm of activity.

BIBLIOGRAFIA

1. Di Cara, L.V., Miller, N.E. Changes in heart rate instrumentally learned by curarized rats as avoidance responses, *J. Comp. Physiol. Psychol.* 65: 8 feb, 1968.
2. Di Cara, L.V., Miller, N.E. Instrumental Learning of vasomotor responses by rats: Learning to respond differentially in the two ears., *Science* 159:1485, march, 1968.
3. Di Cara, L.V., Miller, N.E. Instrumental Learning of urine formation by rats: Changes in renal blood flow., *Am. J. Physiol.* 215:677, sept. 1968.
4. Di Cara, L.V., Learning in the autonomic nervous system. *Scientific American.* 222(1):30-39, 1970.
5. Di Cara, L.V. Braun, J.J., Pappas, B.A., Classical conditioning and instrumental learning of cardiac and gastrointestinal responses following removal of neocortex in the rat., *J. Comp. Physiol. Psychol.* 73:208, Nov, 1970.
6. Di Cara, L.V., Learning of Cardiovascular responses: A review and a description of Physiological and biochemical consequence. *Trans N.Y. Acad. Sci.* 33:411, Apr. 1971.
7. Miller, N.E., Carmona, A. Modification of a visceral response, salivation in thirsty dogs, by instrumental training with water reward., *J. Comp. Physiol. Psychol.* 63:1-6, feb. 1967.
8. Miller, N.E., Banuazizi, A., Instrumental Learning by curarized rats of a specific visceral response, intestinal or cardiac., *J. Comp. Physiol. Psychol.* 65:1, feb, 1968.
9. Miller, N.E., Learning of visceral and glandular responses, *Science* 163: 434, 31 Jan, 1969.
10. Trowill, J.A. Instrumental conditioning of the heart rate in the curarized rat., *J. Comp. Physiol. Psychol.* 63:7, feb, 1967.

TRATAMIENTO "TOTAL" DE LA LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA EN NIÑOS

*Dr. Miguel A. Escobar M. **
*Dr. Alberto Restrepo M. ***
*Dr. Leonel Ospina ****

RESUMEN

Se trataron 21 pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda, menores de 20 años, utilizando un protocolo basado en el tratamiento "total", que consiste en la administración conjunta y cíclica de las drogas citotóxicas más efectivas hasta el momento, incluyendo cobalto-terapia del SNC y Metotrexate intrarraquídeo.

Con la terapia de inducción se obtuvieron mejorías completas en el 95,3o/o. En la actualidad, con 10,4 meses de tratamiento en promedio, el 57,3o/o de los pacientes se encuentra en completa mejoría.

* Director Centro Antileucémico, Fundación Armour. Cali.

** Profesor de Medicina, Jefe Sección Hematología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín.

*** Jefe Servicio de Hematología. Hospital Militar. Bogotá.

Desde 1962 se han iniciado varios estudios que buscan la mejoría completa y permanente de la leucemia linfocítica aguda. Con este fin se han utilizado combinaciones de drogas antileucémicas administradas simultáneamente en forma cíclica y asociadas a radioterapia del sistema nervioso central (SNC). Este tipo de mejoría se ha obtenido en cerca del 60o/o de los casos (1-3).

El objeto de este trabajo es presentar la experiencia inicial con un régimen terapéutico aplicado en Colombia, con el cual se obtiene mejoría completa y posiblemente indefinida, en más del 50o/o de los pacientes con leucemia linfocítica aguda.

Pacientes y Métodos:

Se estudiaron 21 pacientes de Cali, Medellín y Bogotá con leucemia linfocítica aguda, menores de 20 años quienes no habían recibido tratamiento previo, excepto prednisona por un tiempo menor a una semana.

La edad promedio del grupo fue de 9,6 años, fluctuante entre 1 y 20 años. 16 fueron varones y 5 mujeres. La relación de hombres a mujeres fue de 3,3 a 1.

El tiempo promedio entre la aparición de los síntomas y la iniciación del tratamiento fue de 2,5 meses, con variación entre 1 y 4 meses. El síntoma más constante fue la fiebre, presente en 20 de ellos. Quince presentaron inicialmente adenopatías y cuatro esplenomegalia.

Los pacientes se controlaron semanalmente con examen físico y con exámenes de laboratorio. Inicialmente se hizo hemograma, plaquetas, reticulocitos, ácido úrico, coprológico, citouímico de orina

y medula ósea. Cada 15 días plaquetas y reticulocitos. Cada 3 meses medula ósea y líquido cefaloraquídeo. Al mes de iniciado el tratamiento examen de medula ósea.

Los datos de laboratorio iniciales en todo el grupo, en el grupo en remisión actual y en el grupo sin mejoría se observan en la tabla No. 1.

Los exámenes de medula ósea tuvieron la valoración siguiente: M-1, cuando la medula ósea no presentaba más del 5o/o de linfoblastos y actividad normal en las series granulocítica y eritroide. M-2, la medula que presentaba entre 6 y 25o/o de linfoblastos y M-3, hasta el 75o/o de linfoblastos. Se presentó mejoría completa o remisión completa cuando el paciente estaba con medula M-1 y en sangre periférica: sin blastos circulantes, más de 500 neutrófilos por mm³ y más de 75.000 plaquetas/mm³.

En 6 pacientes la aspiración de medula ósea inicial no dio material para estudio. En este grupo el diagnóstico se estableció por el examen de sangre periférica. Una paciente no tenía blastos circulantes, pero en la medula ósea eran el 90o/o. Esta, había recibido Prednisona 30 mgs./día durante 7 días.

Se diseñó protocolo de tratamiento (ver tabla No. 2). En la primera fase se administraron Prednisona y Vincristina. En la segunda fase recibieron cobaltoterapia al SNC, Metotrexate intrarraquídeo y Prednisona oral. En la tercera fase, de mantenimiento, recibieron 6 Mercaptopurina, Metotrexate y Ciclofosfamida oral. En la cuarta fase o de refuerzo, cada 3 meses, se administraron Vincristina, Prednisona y una dosis de Metotrexate intrarraquídeo.

TABLA No. 1

DATOS DE LABORATORIO INICIALES

	Todo el Grupo	Grupo en remisión actualmente	Grupo sin remisión
Leucocitos mm ³	23.993 (1.300-115.000)	11.312 (1.300-23.000)	29.784 (3.900-115.000)
Plaquetas mm ³	63.143 (10.000-234.000)	65.000 (10.000-234.000)	60.700 (20.000-124.000)
Hgb. Gms.o/o	7,26 (2,3-14,8)	7,33 (4 -14,8)	7,05 (2,3-10,3)
Reticulocitos o/o	2,4 (0-24)	2,5 (0-24)	2,2 (0-10,6)
Blastos o/o	50,2 (1-100)	42,8 (10-90)	60,1 (1-100)

Para pasar de la fase 1 a la 2 era necesario que el paciente tuviera medula ósea Tipo M-1. Si tenía más del 5o/o de linfoblastos era retirado del estudio.

Como terapia coadyuvante las infecciones bacterianas se trataron con penicilina cristalina, gentamicina o combinación de Dicloxacilina-ampicilina y la medicación citostática se suspendió temporalmente. En presencia de anemia, con hemoglobina inferior a 6 gms.o/o, se aplicaron transfusiones de sangre total fresca. En los casos con hiperuricemia, visceromegalia y recuento leucocitario superior a 30.000/mm³ se administró Allopurinol 100 mg/m²/día, oral; líquidos abundantes, bicarbonato de sodio 3 ó 4 gms. al día manteniendo el pH urinario entre 6,5 a 6,0. El parasitismo intestinal se trató con la droga adecuada según el parásito. La hipertermia se trató con acetaminofen,

dextropropoxifeno y medios físicos como compresas de agua fría. No se empleó ácido acetilsalicílico. La constipación, como complicación a la vincristina, se disminuyó la dosis de esta droga a la mitad y se prescribieron laxantes suaves o Dulcolax en supositorio. Las ferropenias, demostradas por disminución del hierro medular, se trataron con sulfato ferroso oral. A los pacientes que presentaron enfermedades eruptivas y otras de origen viral se les suspendieron las drogas citostáticas, excepto la prednisona, si la estaban recibiendo.

Si el recuento leucocitario, durante la fase de mantenimiento, era de 1.000/mm³ o menor, las drogas se administraron a la mitad de la dosis. Con recuentos leucocitarios de 3.000/mm³ o mayores, se administró la dosis total. Cuando aparecieron efectos tóxicos de las drogas se suspendió toda medicación durante una semana.

TABLA No. 2

**ESQUEMA DEL TRATAMIENTO "TOTAL"
EN LA LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA**

FASE I	<p><i>INDUCCION DE LA REMISION</i> (4 semanas)</p> <p>Prednisona 40 mg/M²/día – V.O. VCR 1.5 mg/M²/semana – I.V. (Días 1–8–15–22).</p> <p>Medula Osea (M–1)</p>						
FASE II	<p><i>PROFILAXIS DE SNC</i> (2 1/2 semanas)</p> <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>Mayor de 2 años</td> <td style="text-align: right;">2.400 r</td> </tr> <tr> <td>1 a 2 años</td> <td style="text-align: right;">2.000 r</td> </tr> <tr> <td>Menor de 1 año</td> <td style="text-align: right;">1.500 r</td> </tr> </table> <p>Prednisona 10 mg/M²/día (2 1/2 semanas)</p> <p>MTX Intrarraquídeo 12 mg/M² /x2/semana (5 dosis)</p>	Mayor de 2 años	2.400 r	1 a 2 años	2.000 r	Menor de 1 año	1.500 r
Mayor de 2 años	2.400 r						
1 a 2 años	2.000 r						
Menor de 1 año	1.500 r						
FASE III	<p><i>MANTENIMIENTO</i></p> <p>6–MP 50 mg/M²/día – oral MTX 20 mg/M²/un día/semana – oral (2 días) Ciclo 200 mg/M²/un día/semana – oral (día 5)</p>						
FASE III a	<p><i>REFUERZO</i> (2 semanas cada 3 meses)</p> <p>Pred. 40 mg/M²/día – oral (2 semanas) VCR 1.5 mg/M²/ I.V. en días 1–8–15 MTX intrarraquídeo 12 mg/M² una dosis.</p>						

RESULTADOS

El resumen de los datos de los pacientes y su respuesta, se observa en la tabla No. 3.

De los 21 pacientes, 20 (95,3o/o) obtuvieron mejoría completa en la fase de inducción de 4 semanas.

De las 20 mejorías completas iniciales, 12 (57,3o/o) se encuentran actualmente en remisión completa con un tiempo promedio de evolución de 10,4 meses y reciben tratamiento de mantenimiento. Nueve de ellos, escolares, asisten regularmente al colegio.

TABLA No. 3

N°	Nombre	SEXO	EDAD AÑOS	MESES TRATAMIENTO	ESTADO ACTUAL	COMPLICACIONES	CAUSA SALIDA PROTOCOLO	MESES COMIENZO SINTOMAS	RECUENTOS LEUCOCITARIOS INICIALES	ADENOPATIAS ES-PLENOMEG.	PLAQUETAS	HEMOGLOBINA
1	R.E.C.	M	4	10	Remisión	Parotiditis	-----	2 meses	4.050	Adenopatías	10.000	9.8
2	S.H.	M	9	9	Remisión	-----	-----	3 meses	10.800	Adenopatías	20.000	7.4
3	E.V.	M	7	7	Remisión	Parotiditis Escabiosis severa.	-----	4 meses	19.850	-----	20.000	5.5
4	C.E.N.	M	6	10	Remisión	Escabiosis	-----	3 meses	15.000	Adenopatías	20.000	5.6
5	L.E.L.	M	10	7	Muerto	Otitis supurada, Hemofilius inf. Comprom. SNC	Recaída	1 mes	7.900	Esple. Adeno	20.000	6.4
6	J.F.L.	M	9	11	Muerto	Pancitopenia	Muerte	2 meses	4.500	Esple. Adeno	45.000	4.8
7	C.A.H.	M	9	11	Remisión	-----	-----	1 mes	4.600	Adenopatías	9.000	10.3
8	L.J.P.	M	6	13	Muerte	Varicela Neumonía	Muerte	3 meses	3.900	Adenopatías	124.000	10.3
9	M.A.	M	19	6	Muerte	Pancitopenia Peritonitis	Muerte	3 meses	52.000	Esplnomeg	100.000	2.3
10	J.M.A.	M	14	15	Remisión	-----	-----	15 días	23.000	Adenopatías	234.000	14.8
11	L.C.	M	20	5	Remisión	-----	-----	4 meses	1.300	-----	25.000	4.2
12	P.R.	M	1	15	Remisión	-----	-----	3 meses	7.500	-----	80.000	5.0
13	R.L.	M	2	11	Remisión	-----	-----	1 mes	16.200	Adenopatías	45.000	7.6
14	J.T.	M	13	10	Remisión	-----	-----	3 meses	5.100	-----	60.000	4.0
15	M.A.	M	13	1	Muerto	Remisión parcial	Remi. parc.	2 meses	15.000	Adenopatías	20.000	6.2
16	G.V.	M	9	4	Muerto	Recaída	Recaída	4 meses	85.000	Adeno. Espl.	11.000	5.6
17	O.G.	M	9	13	Remisión	-----	-----	2 1/2 meses	23.000	Adenopatías	56.000	7.5
18	G.P.G.	F	9	13	Remisión	-----	-----	2 1/2 meses	23.000	Adenopatías	56.000	7.5
19	U.O.	F	10	4	Muerte	Recaída	Recaída	3 meses	77.500	Adenopatías	88.000	9.3
20	M.P.	F	15	7	Muerte	Compromiso SNC	Recaída	1 mes	7.800	Adenopatías	119.000	10.0
21	D.V.	F	13	9	Remisión	-----	-----	3 meses	5.350	-----	200.000	6.2
		F	5	8	Muerte	Infecciones Compromiso SNC	Recaída	3 meses	115.000	Aden. Espl.	20.000	9.6

TABLA No. 4

REACCIONES TOXICAS

MANIFESTACIONES	No. PACIENTES	CAUSA
Alopecia	20	Radioterapia VCR
Náuseas	14	Ciclofosfamida
Megaloblastosis (Anemia Moderada)	10	6 MP MTX
Leucopenia	6	6 MP MTX Cielo
Estreñimiento	4	VCR
Flebitis	3	VCR
Pancitopenia	2	6 MP MTX Cielo

En ocho pacientes se fracasó en el mantenimiento de la mejoría completa. Tres murieron: dos de estos presentaron pancitopenia sin células inmaduras circulantes. Uno murió por septicemia a los 11 meses y otro por peritonitis a los 6 meses. El tercero, estando en mejoría hematológica completa, presentó una forma fulminante de varicela y neumonía, y murió a los 13 meses. Cinco pacientes tuvieron recaída de la enfermedad así: 3 meníngeas: uno de estos presentó compromiso cerebeloso estando en mejoría hematológica completa y L.C.R. normal, a los 7 meses. Dos presentaron compromiso del SNC con recaída hematológica a los 7 y 8 meses. Dos tuvieron recaída hematológica a los 4 meses de iniciada la terapia.

Efectos tóxicos del tratamiento y complicaciones: Los efectos tóxicos observados

durante el tratamiento se describen en la tabla No. 4. La alopecia, afectó 20 pacientes, regresó espontáneamente a los 2 y 4 meses. Las náuseas no fueron mayor complicación en el tratamiento. Anemia macrocítica con medula megaloblástica se observó en 10 pacientes durante la terapia de mantenimiento; su intensidad fue moderada. Seis pacientes presentaron leucopenia durante la fase de mantenimiento con recuentos leucocitarios inferiores a 2.000/mm³. Se recuperaron al disminuir la droga a la mitad de la dosis. El estreñimiento fue una molestia bien tolerada en 4 pacientes. Flebitis, en el sitio de la inyección de la vincristina, se observó en 3 pacientes; cedió fácilmente al tratamiento local. Eosinofilia en la medula ósea se observó en 7 pacientes con mejoría completa. Esta, no se la pudo correlacionar con parasitismo intestinal o procesos alérgi-

cos. Dos pacientes, en la fase de mantenimiento, presentaron parotiditis. La medicación se suspendió durante 2 semanas, evolucionaron bien, luego, continuaron su tratamiento. No se han presentado, hasta el momento, cambios en el intelecto o en la conducta de los pacientes.

DISCUSION

El tratamiento de la leucemia aguda en niños con varias drogas y por tiempo prolongado conlleva el peligro de reacciones tóxicas severas. Sin embargo, está justificado este riesgo si el objetivo final es obtener la mejoría permanente o la eventual curación de la enfermedad en un porcentaje significativo de los pacientes.

Existe, además, otra evidencia en favor del uso de drogas citotóxicas: el aumento de células primitivas en la médula ósea de pacientes con leucemia no es el resultado de proliferación rápida sino de la acumulación de células que se dividen lentamente y tardan en diferenciarse (4-5). La importancia de estas observaciones radica en que algunas drogas citotóxicas podrían inducir la diferenciación de células primitivas y producir la mejoría de la enfermedad sin destruir la población celular normal. Esta hipótesis se confirma con la vincristina y la prednisona que producen la mejoría completa sin producir hipoplasia o aplasia medular; disminuyen o desaparecen los blastos y simultáneamente aparecen los elementos normales de las series celulares.

En nuestro grupo hubo mayoría de varones. El predominio de sexo sólo puede determinarse significativamente con un

grupo mayor de pacientes. Pinkel (2) en el grupo de pacientes que obtienen curación a los 5 años encontró una relación de hombres a mujeres de 6:1.

Encontramos como signos de mal pronóstico, en nuestra serie, el hallazgo de visceromegalia y leucocitosis similar a lo descrito por Pavlovsky y asociados (6). Los casos de leucemia de "mal riesgo" que se caracterizan por mayor tendencia a hacer formas meníngeas y mala respuesta al tratamiento se tratan, probablemente, de una variante de leucemia linfoblástica denominada por linfocitos T (7). Por ser nuestro grupo de pacientes reducido y corto el tiempo de evolución, los resultados obtenidos sólo indican una tendencia y no tienen significado estadístico. En las series de Pinkel (1-2), se ha obtenido sobrevida, que él denomina curación, en cerca del 50% de los casos. Son pacientes sin evidencia de la enfermedad después de 5 años desde el comienzo del tratamiento.

No existe acuerdo unánime en relación al tiempo de terminación del tratamiento en los pacientes con mejorías permanentes prolongadas. Burchenal (7) y Krivit (8) sugieren que la quimioterapia debe discontinuarse a los 7 años de sobrevida si los cuatro últimos han transcurrido sin evidencia de la enfermedad. Pinkel discontinuó el tratamiento a los 2 y 2 y medio años y no tuvo recaídas 4 años después de suspendido y 6 de iniciado.

Por los resultados obtenidos con el tratamiento total de la leucemia linfoblástica aguda debe tratarse sistemáticamente todo paciente afectado para ofrecerle la oportunidad de la curación.

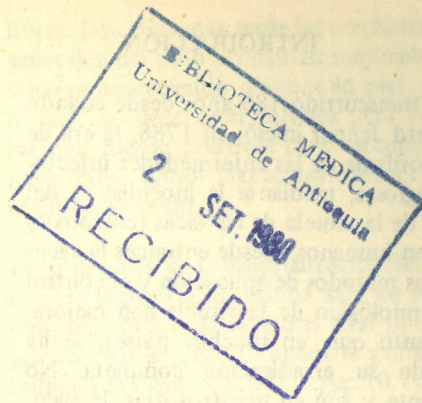
SUMMARY

In 21 patients with acute Lymphocytic Leukemia we used the total therapy, which is the administration of several cytotoxics in different combinations and cycles, including cobaltotherapy for the

CNS and intrathecal methotrexate. With the induction therapy we obtained complete remission in 95.30/o of patients. At the present, remain in complete remission 57.30/o, with an average of treatment of 10,4 months.

BIBLIOGRAFIA

1. Pinkel, D.: Five-year follow-up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia. JAMA 216:648-652, 1971.
2. Pinkel, D., et al: Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. Cancer 27:247-256, 1971.
3. Holland, J.F. : Combination therapy of acute lymphocytic leukemia of children. JAMA 222:1162, 1972.
4. Astaldi G., Mauri, C.: Recherches sur L'activite proliferative de l'hemocytoblaste de la leucemie aigue. Rev. Belg. Path. Med. Exp. 23:69-82, 1954.
5. Mauer, A., Fisher, V.: Characteristics of cell proliferation in four patients with untreated acute leukemia. Blood 28:428-445, 1966.
6. Pavlovsky, S., Eppinger-Helft, M., and Sackmann Muriel, F.: Blood 42:935, 1973.
7. Burchenal J.F.: Long-term survivors in acute leukemia and Burkitt's tumor. Cancer 21:595-599, 1968.
8. Krivit, W., Gilchrist, D., Beatty, E.C. Jr.: The need for chemotherapy after prolonged complete remission in acute leukemia in childhood. J. Pediat. 76:138-141, 1970.



COMPLICACIONES DE LA VACUNACION ANTIVARIOLICA

INFORME DE 3 CASOS Y

ALGUNAS CONSIDERACIONES AL RESPECTO

Por: Carlos Jaramillo T. (1)
Diana García de Olarte (2)
Virgilio Galvis G. (3)
José Hernán López T. (1)
Elvira Ramírez S. (1)

RESUMEN

Se presentan tres casos de complicaciones graves por virus de vaccinia: uno de vaccinia generalizada y dos de vaccinia ocular, con y sin compromiso corneal, en niños. Se hacen comentarios con respecto al cuadro clínico, diagnóstico y manejo de las complicaciones de la vacunación antivariólica.

- (1) Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología y Parasitología, Laboratorio de Virología, Medellín - Colombia.
- (2) Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Departamento de Pediatría y Puericultura, Sala de Infectados, Medellín - Colombia.
- (3) Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Departamento de Cirugía, Sección de Oftalmología, Medellín - Colombia.

INTRODUCCION

Han transcurrido 186 años desde cuando Edward Jenner inició, en 1788, la era de la profilaxis de las enfermedades infecto-contagiosas, mediante la inoculación del virus de la viruela de las vacas (cowpoxvirus) en humanos. Desde entonces la vacuna, los métodos de aplicación y el control epidemiológico de la viruela han mejorado tanto que, en muchos países, se ha logrado su erradicación completa. No obstante y aún en nuestros días, la vacunación antivariólica tiene el riesgo de reacciones que van desde lesiones en piel y faneras, hasta aquéllas con compromiso del estado general (vaccinia generalizada, encefalitis postvacunal) (1,2). Ello ha ocasionado el que en Inglaterra y en EE.UU. se haya discontinuado la vacunación sistemática y se la practique en forma electiva, a viajeros internaciones y a personal de alto riesgo, ya que en dichos países es más alta la probabilidad de que ocurran complicaciones que la de que aparezca la viruela. Sin embargo el consenso de los expertos no es del todo unánime (3,4,5,6,7).

En nuestro medio, donde las malas condiciones de salud y de vigilancia epidemiológica no permiten pensar en medidas como las mencionadas, las complicaciones postvacunales en viruela son un tema casi desconocido.

En esta comunicación presentamos tres casos estudiados en Medellín durante el año de 1973, con los cuales queremos llamar la atención sobre este tópicó.

LOS CASOS

No. 1— W.L.I., H. No. 676727, paciente de 5 años, sexo masculino, 13 kgs. de peso, 98 cms. de talla; malas condiciones socioeconómicas; es traído a la consulta externa del Hospital Infantil del H.U.S.V.P(*) el día 24-IX-73, por presentar “granos en todo el cuerpo”, los cuales aparecieron hace una semana, 9 días después de vacunación antivariólica. Cuenta la persona que trajo al niño que éste presenta “erupciones” en forma intermitente desde hace seis meses. Hace cuatro años sufrió sarampión. Ha sido inmunizado con DPT, BCG y Polio trivalente oral, al parecer sin complicaciones. El padre murió de tuberculosis pulmonar; la madre y tres hermanos más viven en aparente buen estado de salud.

Al examen se encontró un niño cuya edad aparente no correspondía a la cronológica; pálido, con signos de desnutrición avanzada; T: 37oC., p:140/min/reg., con lesiones que comprometían casi toda la superficie corporal (Fotografías 1 y 2) constituídas por elementos pustulosos, cicatriciales y de tipo costras meliséricas. Llamaba la atención, además, la marcada hipertriosis del paciente que más tarde se interpretó como un rasgo familiar. El resto del examen se encontró dentro de los límites normales.

Se hospitalizó el paciente y se tomaron muestras para cultivo de bacterias de las lesiones en piel, los cuales fueron informados luego como positivos para Estreptococo Beta hemolítico y Estafilococo aureus. Un hemograma tomado el día del

(*) Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

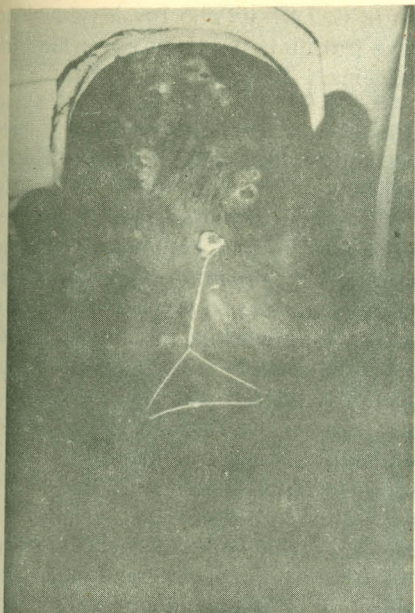


FOTO No. 1

ingreso mostró 25.000 leucocitos; cayados 3o/o, neutrófilos 83o/o, linfocitos 13o/o, monocitos 1o/o; hematocrito 24, hemoglobina 7.5gms o/o; sedimentación en 1 hora 77 mm.. Se practicaron además: citoquímico de orina que fue normal; 17 ketosteroides en orina de 24 horas, normal; coprológico: quistes de *E.histolytica*; *Ascaris lumbricoides* 3.000 huevos/gm.; *Trichiuris trichiura* 2.500 huevos/gm. y Uncinarias 3.500 huevos/gm.. La electroforesis de proteínas mostró: Albúmina: 30.76; Alfa 1:7.69; Alfa 2:9.64; Beta:13.07 Gama:38.84; Proteínas totales 6.6 gmso/o.

Desde el ingreso se inició tratamiento con dieta hiperproteica, antiparasitarios, eritromicina, 250 mgs. orales cada ocho horas y sulfato ferroso 200 mgs. cada 24

horas. Dos días más tarde las condiciones generales del niño no habían mejorado y seguían apareciendo lesiones en piel, por lo cual se ordenaron cultivos para virus los que fueron positivos para vaccinia en membrana corio-alantoidea (MCA) de embrión de pollo.

Poco después de la hospitalización del paciente, ingresó a la misma sala un niño con diagnóstico de hepatitis viral tipo A, por lo cual se decidió aplicarle gamaglobulina a la dosis de 0.04 c.c./kg. (0.7 c.c.) I.M. (con posterioridad a este incidente se conoció el informe virológico). Progresivamente las lesiones del paciente comenzaron a desaparecer, su estado general mejoró y el 19-X-73 se le dio de alta en buenas condiciones. En una revisión el 7-XI-73, seguía bien y sólo persistían

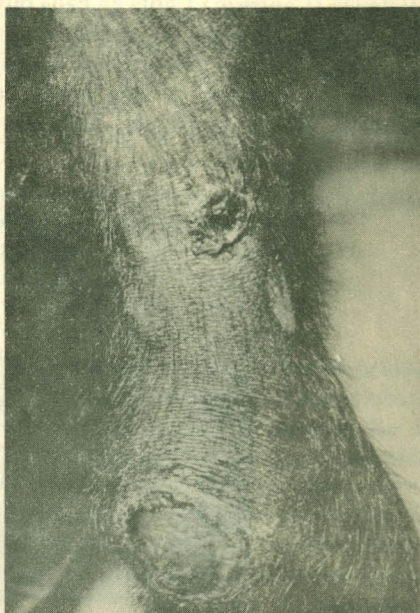


FOTO No. 2

costras en el miembro superior derecho, a nivel del sitio ocupado por la lesión ilustrada en la fotografía 2 y, además, cicatrices en toda la superficie corporal.

No. 2 M.M.S.C.H. No. 666150, paciente de dos y medio años; residente en Medellín; fruto del tercer embarazo normal; sexo femenino; regulares condiciones socio-económicas. Fue traído por su madre al Servicio de Pediatría del H.U.S.V.de P., por presentar "infección en los ojos" que se inició como pequeñas pústulas alrededor del ojo izquierdo, después de lo cual apareció gran edema que fue comprometiéndolo hasta el punto de que no podía abrirlos. Había una pústula similar en el ojo derecho, pero sin edema. Anteriormente había sido llevada a un médico particular, quien le prescribió un jarabe antipirético, sulfas en solución oftálmica (Gantrisin) 1 gota en cada ojo 4 veces/día, y 250 mgrs. de Ampicilina oral cada 6 horas. Ocho días antes de la aparición de las lesiones, la niña había sido vacunada contra la viruela. Inmunizada

con BCG, DPT y Polio trivalente oral, no había sufrido hasta entonces ningún otro problema.

Al examen se encontró paciente en buenas condiciones generales, aceptable desarrollo, peso 13 kgs., talla 88 cms. y T:36.5 oC., quien presentaba a nivel del ojo izquierdo gran blefaredema que no permitía ni la más mínima apertura (fotografía 3); pústula en párpado superior del mismo ojo, por la cual salía material seroso y otra pequeña pústula en los bordes superior e inferior del ojo derecho, no secretante. La evaluación oftalmológica demostró discreto compromiso corneal izquierdo. En el hombro izquierdo había pústula de primovacunación antivariólica (Fig.4). El resto del examen estaba dentro de límites normales. Fue remitida al laboratorio de Virología donde se tomaron muestras de las lesiones, las cuales fueron positivas para virus de vaccinia. La paciente recibió entonces, 0.4 c.c./kg. de gammaglobulina "standard" (8.4 c.c.) en dosis única I.M. y se inició la administración de

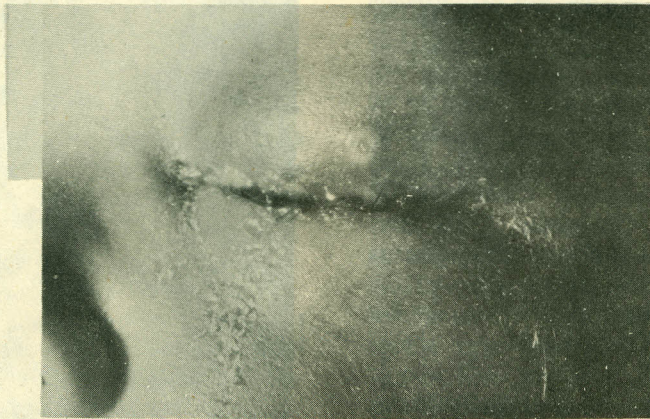


FOTO No. 3



FOTO No. 4

50 mgs/kg/día de cloranfenicol oral y 50.000 U.I. de ananase cada 8 horas. Tres días después el estado del ojo izquierdo había mejorado notablemente y al cabo de ocho días la paciente se encontraba en perfectas condiciones.

Caso No.3, R.A.C.E. (paciente privado). Paciente de 10 años, natural y residente de Medellín, estudiante, sexo femenino. Buen estado socioeconómico. Sin historia de haber sufrido las infecciones virales comunes de la infancia. Inmunizada con BCG, DPT y Polio trivalente oral, al parecer sin complicaciones. Fue traída al servicio de Pediatría del H.U.S.V. de P. por "infección en ojo derecho". La madre de la paciente narró que 8 días después de la primovacunaación antivarióllica, aparecieron dolor, ardor, edema y eritema

periorbitarios derechos los que progresivamente fueron en aumento hasta comprometer tanto el párpado superior como el inferior; ello motivó que el médico prescribiera sulfas en solución oftálmica (Gantrisin) 1 gota cada 6 horas., medicamento que no hizo efecto. Al examen se encontró una paciente en buenas condiciones generales, T:37 oC; peso:25 kgs., aceptable desarrollo y estado nutricional, quien presentaba gran blefaredema de ojo derecho y pústulas que secretaban material seropurulento alrededor del mismo. Evaluada por el oftalmólogo, no se encontró compromiso corneal. A nivel del hombro izquierdo se encontraba pústula de primovacunaación. El resto del examen estaba dentro de límites normales.

Con el diagnóstico de lesión ocular por virus vacunal, fue remitida al laboratorio de virología, donde se tomaron las muestras del caso, aislándose virus de vaccinia. Luego de tomar las muestras la paciente recibió una inyección I.M. de gamaglobulina "standard" de 10 c.c. (un poco más de 0.6 c.c./kg. de peso) y se siguió tratando con el Gantrisin oftálmico a igual dosis. Ocho días después se encontraba en perfectas condiciones.

COMENTARIOS

Son bien conocidas las contraindicaciones para la vacunaación antivarióllica: embarazo, dermatopatías, especialmente las de tipo eczematoso; trastornos del mecanismo inmunológico tanto de tipo humoral como celular; enfermedades del sistema linfohematopoyético (leucemias, linfomas, etc.) e inmunosupresión por esteroides, antimetabolitos o citostáticos (8,9,10,11). Uno de los casos que presentamos (No.1) revela que frecuentemente

se olvidan las contraindicaciones. En efecto, la historia anterior de "erupciones recurrentes en la piel" constituía una contraindicación para la vacunación, por el peligro de inducir una vaccinia generalizada o un eczema vaccinatum, lo que ocurrió en realidad. La infección bacteriana sobreadregada, como la que se presentó en este caso no es hallazgo raro, especialmente en nuestros países y en el estrato económico al cual pertenecía el niño (12).

En los dos casos restantes, no puede hablarse de que existieran contraindicaciones para la vacunación y realmente estos casos son de difícil prevención si se acepta, como algunos autores proponen, que ellos sean debidos a diseminación hemática y no a autoinoculación (13).

Se notará que utilizamos indiscriminadamente el término "Virus vacunal" y "virus de vaccinia", pues, como se sabe, éste constituye un virus que parece ser un híbrido del virus bovino (Cowpoxvirus) y del humano (Smallpoxvirus), pero de todas maneras no el mismo que inicialmente usara Jenner (Cowpoxvirus).

Queremos llamar la atención con respecto al diagnóstico sencillo de las complicaciones postvacunales en viruela puesto que, sobre bases clínicas, el antecedente de vacunación en los 10 días anteriores a la aparición de las lesiones es suficiente para establecer un diagnóstico presuntivo cuando hay lesiones como las descritas en el cuadro No. 1. En el laboratorio tampoco hay mayores problemas diagnósticos pues la inoculación del material tomado de las pústulas, vesículas o costras en la M.C.A. de embrión de pollo produce, si

está presente el virus vacunal, en 3-4 días pústulas características (Fig. 7) las cuales constituyen suficiente evidencia para confirmar el diagnóstico (1,14). Eventualmente se podrían hacer otro tipo de pruebas como estudios serológicos y con microscopio electrónico. Desafortunadamente no disponemos de rutina* de la VIG (Vaccine Immunoglobulin) que viene siendo usada desde 1956 en otros países con buenos resultados (15). En nuestro medio es útil la gamaglobulina "standard" como lo demuestran nuestros pocos casos, todos los cuales fueron tratados con dosis única I.M. y con buenos resultados, aún con dosis relativamente pequeñas, como las que se dieron al paciente del caso No.1. Esto, creemos, puede deberse al alto contenido de IgG en las preparaciones disponibles, donde se encuentra la mayoría de los anticuerpos antivirales. No tenemos ninguna experiencia con el uso del Methisazone (Marboran) en el tratamiento de las complicaciones postvacunales en viruela, pero hay informes de que es útil a grandes dosis (16).

Otra vez queremos recalcar que en el caso de eczema vaccinatum es imperativo el uso de gamaglobulina hiperinmune.

SUMMARY

Three cases of post-variola immunization complications are described: one of generalized vaccinia and two of ocular vaccinia, with and without corneal involvement, in patients of different socio-economic status. Comments related to clinical features, diagnosis and management of post-variola immunization complications are made.

(*) Puede pedirse a la Cruz Roja de otros países o a través de radioaficionados.

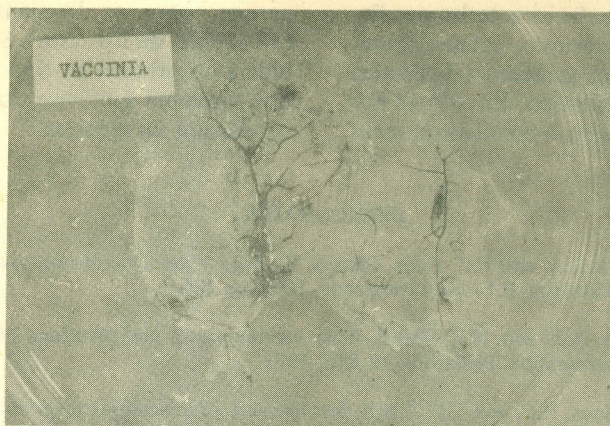


FOTO No. 5

CUADRO No. 1

Vaccinia Ocular.

Es la más frecuente. Casi siempre por autoinoculación. Las lesiones consisten en pústulas acompañadas o no de edema periorbitario. Puede o no haber compromiso corneal.

Vaccinia progresiva.

Es de las más raras. Usualmente se presenta en pacientes con trastornos inmunológicos, tanto de tipo humoral (hipogamaglobulinemias), como de tipo celular.

Se presenta como lesión que progresivamente compromete los diferentes planos de piel y tejidos vecinos hasta llegar inclusive al hueso, en el sitio de inoculación. También puede haber lesiones satélites y/o metastásicas.

Eczema vaccinatum.

Tiene alta mortalidad. Se presenta sobre lesiones eczematosas previas y lo caracte-

rístico es un brote con vesículas umbilicadas acompañadas de fiebre y sintomatología grave general. Es imperativa la administración de V.I.G. (Vaccinia inmune globuline).

Acné Vaccinatum.

Es una complicación rara y sólo conocemos un caso descrito en la literatura (2) en un adolescente con acné cuya novia fue vacunada después de lo cual el sujeto sufrió reagudización de sus lesiones, de las cuales se aisló virus de vaccinia.

Vaccinia generalizada.

Se presenta generalmente de 9-14 días después de la vacunación. Más frecuente en pacientes con lesiones dermatológicas previas. Puede semejar un brote de viruela por virus salvaje. A pesar de lo grave del cuadro, la rápida recuperación es lo usual.

Encefalitis postvacunal.

Más frecuente en revacunaciones y en primovacunas de adultos o niños

menores de un año. Se caracteriza por fiebre de comienzo abrupto, cefalea, vómitos y fotofobias que aparecen 10–12 días después de la inoculación. En 24–48 horas el paciente muere o comienza a recu-

perarse, pero es frecuente lo primero (37–58o/o de los casos). Se considera debida a un proceso de tipo alérgico, y así, si el paciente sobrevive, lo usual es la recuperación sin secuelas.

BIBLIOGRAFIA

1. Swain, R.H.A. and T.C. Dods. *Clinical Virology. Complications of vaccination*. Edinburg, E.E. and Livingstone, 1967. pp.284.
2. Schmitt, B.S. and M.I. Marks. Acne vaccinatum; a complications of smallpox vaccination. *Pediatrics*. 48:815, 1971.
3. Thalassinos, N.C. and C.P. C.N.S. Involvement after samllpox revaccination. *Lancet* 1:1130, 1973.
4. Kempe, C.H. End of routine smallpox vaccination. *Pediatrics* 49:489, 1972.
5. Regnard, J. Ou en sont les vaccins viraux usuels? *La Nouv. Press, Med.* 1:33, 1972.
6. Rappaport, I. Solution to smallpox vaccination dileinma. *N.Y. St. J. Med.* 73:485, 1973.
7. Piszcel, E.A. Smallpox vaccination. *JAMA* 222:1185, 1972.
8. Kaplan, C. Smallpox vaccines: Present status, suggested use, desirable developments. *Proceedings International Conference on the Application of Vaccines against viral, rickettsial, and bacterial diseases of man.* 14–18 Dec. 1970. Washington, PAHO, 1971 pp.144.
9. Polk, L.D. Smallpox vaccination can be safer: the case for waiting, *Clinic. Ped.* 6:609, 1967.
10. Polk L.D. Accidental vaccinia: a reminder; *Clin. Ped.* 10:486, 1971.
11. Frud, E.R., R. D. Duma and M. R. Escobar. Vaccinia necrosum and its relationship to impaired immunological responsiveness *A.J.M.* 52:411, 1972.
12. Neff, J.H. and R.H. Drachman. Complications of smallpox vaccination. 1968. *Surveillance in a comprehnsive care clinic.* *Pediat.* 50:481, 1972.
13. Rubur, F. and J.M. Lane. Ocular vaccinia: an epidemiologic analysis of 348 cases. *Arch. Ophtal.* 84:45, 1970.
14. OPS. Guía para el diagnóstico de la viruela en el laboratorio, para los programas de erradicación de la viruela. Ginebra, WHO, 1970, p.29–45.
15. Sharp, J.C. et al. Experience of antivaccinia immunoglobulin in the United Kindgom. *Lancet.* 1:656, 1973.
16. Douglas, R.D. Treatment of progressive vaccinia. *Arch. Int. Med.* 129:980, 1972.

MIOCARDITIS CON ARRITMIA COMO MANIFESTACION PRINCIPAL DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Dr. Julián Betancur M. *
Dr. Carlos A. Agudelo R. **
Dr. Javier Molina L. ***

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer joven con L.E.S. cuya manifestación inicial fue una arritmia cardíaca con bloqueo de rama derecha. Prednisona a la dosis de 1mg/ Kg/ día fue eficaz para controlarla.

Ante la rareza de arritmias cardíacas en previas descripciones clínicas del L.E.S. se presenta este caso y se hacen algunas consideraciones acerca de la posible fisiopatología de la lesión y la respuesta terapéutica, revisando la literatura pertinente.

- * Residente II, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
- ** Profesor Asociado. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
- *** Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

INTRODUCCION:

El Lupus Eritematoso Sistémico (L.E.S.) es una enfermedad de manifestaciones proteiformes y causa desconocida, caracterizada por el compromiso de múltiples órganos y sistemas. Las manifestaciones cardíacas fueron estudiadas inicialmente por Libman en 1.911 (1).

Posteriormente, Libman y Sacks (2) describieron la endocarditis verrucosa no bacteriana que acompaña en algunas ocasiones al Lupus. Aproximadamente la mitad de los pacientes con L.E.S. pueden presentar algún tipo de compromiso cardíaco durante la evolución de la enfermedad; sin embargo la frecuencia con la cual se diagnostica lesión miocárdica es variable, desde un 18o/o en la serie de Dubois (3) a un 33o/o en la de Hejtmancik y col., (4). En nuestro medio, Molina y Agudelo (5) en un estudio clínico de 70 pacientes con L.E.S., encontraron compromiso cardíaco en un 30o/o de los pacientes.

Las alteraciones observadas anatomopatológicamente, son en primer lugar, la pericarditis, luego las lesiones valvulares y por último los cambios miocárdicos que se consideran manifestaciones raras de la enfermedad (4-6 y 7).

El compromiso cardíaco es raro como manifestación inicial del cuadro clínico (4,7,8) y es de diagnóstico difícil según se desprende de los estudios post-mortem, los cuales demuestran lesiones miocárdicas en pacientes que clínica y electrocardiográficamente tenían corazones "normales" (7,9). Las arritmias se han descrito muy raramente en el L.E.S. y primordialmente en pacientes moribundos. (4,10,16).

El propósito de este artículo es el presentar el caso de una paciente con L.E.S. quien presentó compromiso articular y cardíaco, manifiesto por arritmia, como síntomas iniciales de su enfermedad. Se discute brevemente la respuesta al tratamiento, se hacen algunos comentarios acerca de la fisiopatología de la lesión y se revisa la literatura pertinente.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente de 25 años, casada, natural de Andes, Antioquia, residente en Envigado, Antioquia. Admitida al H.S.V.P.

M.C.: Poliartralgias, palpitaciones, disnea.

E.A.: Año y medio antes de la admisión empezó a presentar dolores articulares que se iniciaron en las muñecas sin inflamación y se extendieron a tobillos, rodillas, caderas, hombros, y columna cervical en forma simétrica. En los últimos 8 meses aparecieron disnea de medianos esfuerzos y palpitaciones frecuentes.

R.S.: Cefaleas frontales, caída fácil del cabello, fotosensibilidad.

A.P.: Sin importancia.

E.F.: Buen estado general. P.A. 130/80, pulso 100/min. irregular.

Cabeza, cuello y pulmones normales. Corazón: PMI en 5 espacio I.C. con LMC; extrasístoles frecuentes que en ocasiones forman ritmo bigeminado. Abdomen: normal. Extremidades: derrame articular y sinovitis franca del codo derecho con impotencia funcional; muñecas y articulaciones metacarpofalángicas dolorosas pero sin cambios objetivos de inflamación.

Resto del examen: normal.

Exámenes de Laboratorio:

Hb: 13.3 gmo/o; Hto: 39o/o. Leucograma: 7.650 mm³. Sed: 65/hora Westergreen. Sedimento urinario: huellas de proteínas; cilindros hialinos 4 TC, granuloso: 3 TC. Urocultivo: negativo. N.Ureico: 8 mg/o; Creatinina: 1 mg/o; Depuración de Creatinina: 118 ml/min. Proteinuria: 0.34 gm/24 horas. V.D.R.L.: negativo. Células LE: positivas. Anticuerpos AntiDNA y anti DNP positivos. Electroforesis de proteínas: PT 4,6 gmo/o con 48.6o/o de gamaglobulinas. Rx de Tórax y silueta cardíaca: posible hipertrofia ventricular izquierda. Biopsia renal: 17 glomérulos con engrosamiento de la membrana basal e infiltrado polinuclear en capilares glomerulares.

EVOLUCION

Inicialmente se pensó en el diagnóstico de L.E.S., el cual fue comprobado por el la-

boratorio. El Electrocardiograma a su ingreso el 21/VII/73, (ver fig. No.1), reveló un ritmo sinusal con frecuencia variable de 110 a 120/min, con un foco extrasistólico ventricular que descargaba cada tercera contracción; además se apreciaba bloqueo de rama derecha, crecimiento auricular izquierdo y posible biventricular. Con el diagnóstico de miocarditis lúpica, se inició prednisona a la dosis de 1 mg/kg/ día y cuatro días más tarde, (Fig. No.2) el electrocardiograma de control reveló ritmo sinusal regular con frecuencia de 75/min. sin extrasístoles. El examen clínico fue normal y la paciente siguió entonces control ambulatorio. El electrocardiograma de control un mes más tarde era similar al presentado en la figura No.2. La paciente sigue asintomática con una dosis de 15 mg/día de prednisona.

DISCUSION

El cuadro clínico de esta paciente no presentaba dificultad diagnóstica: mujer joven con artritis y artralgiás simétricas de

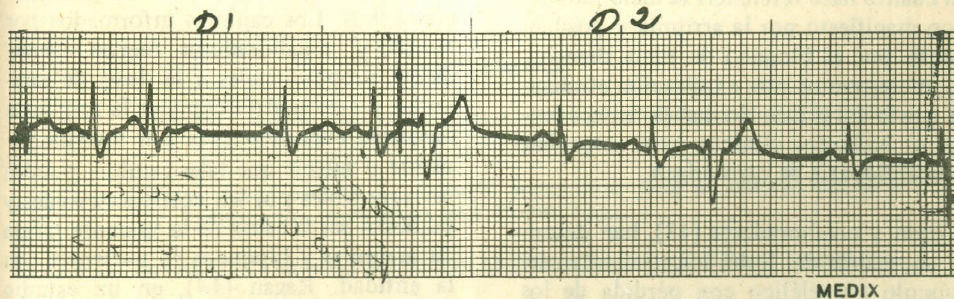
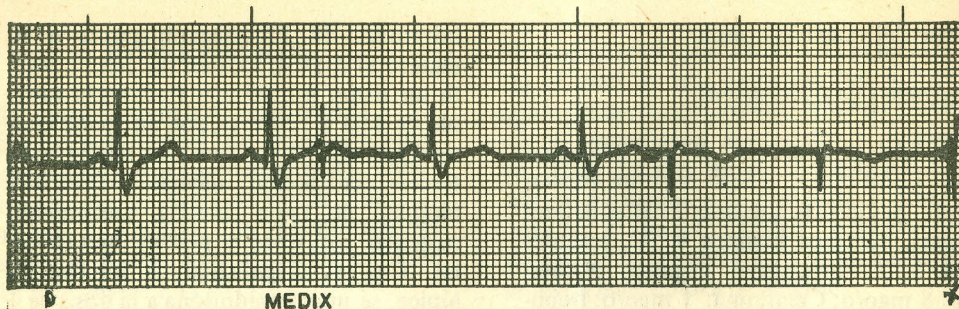


FOTO No.1

O.R.Historia No.671078.

El trazado electrocardiográfico muestra ritmo sinusal con frecuencia variable de 110 a 120 por minuto; se aprecia un foco extrasistólico ventricular con descarga cada tercera contracción. Bloqueo completo de rama derecha, crecimiento de aurícula izquierda y posible biventricular.



O.R.Historia No.671078.

FOTO No.2

El electrocardiograma días después de iniciar el tratamiento, revela ritmo sinusal regular con frecuencia de 75 por minuto; han desaparecido las extrasístoles pero persiste el bloqueo completo de rama derecha.

más de 1 año de evolución, sin deformidades y caída del cabello en forma fácil, constituían un conjunto de síntomas claros para sospechar el L.E.S. (11).

Si a lo anterior agregamos el compromiso miocárdico, el posible compromiso renal, la hipergamaglobulinemia, las células LE positivas y los anticuerpos Anti-DNA y anti-DNP, positivos, se confirmaba el diagnóstico (12).

En cuanto hace referencia al daño miocárdico manifiesto por la arritmia y posiblemente por el bloqueo de rama derecha, no encontramos otra explicación etiológica que la del L.E.S. No había antecedentes ni hallazgos clínicos para sospechar miocardiopatía de otro origen.

Norton y colaboradores (13), han descrito anomalías del lecho microvascular del músculo esquelético con pérdida de los capilares normales, inflamación del endotelio, reduplicación de la membrana basal y aumento de leucocitos intravasculares, en pacientes con L.E.S. y Escleroderma. Thomas y colaboradores (10), estudiaron el sistema de conducción en ocho pacientes con L.E.S. quienes presentaron arritmias antes de su muerte y encontraron anomalías histológicas en el nodo

sinusal que incluían degeneración focal y fibrosis secundaria a lesiones oclusivas de pequeñas arterias nodales, periarteritis extensa de la arteria central del nodo, inflamación nodal por vasculitis, trombos en el endocardio sub-nodal y una degeneración quística de las fibras de colágeno del nodo. El nodo atrioventricular estaba en general menos comprometido.

Se han descrito con cierta frecuencia arritmias y bloqueos en pacientes con Escleroderma, más no así en pacientes con L.E.S. Los cambios informados por Norton y colaboradores fueron inversamente proporcionales a la dosis de esteroides y esto podría explicar la respuesta favorable experimentada por nuestra paciente y sugiere que tales cambios puedan ser reversibles por los corticosteroides y pudieran ser la causa de la aparente rareza de arritmias y bloqueos en pacientes con la entidad. Ragan (14), en un estudio sobre la fisiología del tejido conectivo, demostró que dosis grandes de esteroides retardan la vascularización.

El diagnóstico de la miocarditis lúpica es en muchas ocasiones difícil; en los niños se puede confundir con la artritis reumatoidea juvenil o con la fiebre reumática. Se han descrito en pacientes con L.E.S.

lesiones valvulares mitrales, aórticas y tricuspídeas (2,4,7,9,15,16).

En la mayoría de los pacientes no se encuentra correlación entre la clínica y los hallazgos de autopsia, en especial en lo que hace referencia a la endocarditis verrucosa (8,9). Los cambios electrocardiográficos son inespecíficos e incluyen taquicardia sinusal y variaciones en el segmento ST. (4). Son extremadamente raras en todas las series (4,7,8,9) las alteraciones del tipo presente en nuestra paciente, a saber bloqueo de rama derecha y arritmia. Bridgen y Col (16) en 60 pacientes describen en dos Flutter y Fibrilación auricular al final de su evolución. Hejtmancik y Col (4) en estudio clínico de 142 pacientes con L.E.S. describen bloqueo de rama en cinco y bloqueos auriculoventriculares en seis. Kong y colaboradores (7) en un total de 373 enfermos con L.E.S. seguidos desde 1949 hasta 1960, encontraron 191 con evidencia de compromiso cardiovascular y 61 murieron; las autopsias practicadas a 30 de ellos, demostraron lesiones miocárdicas en 15, con degeneración del colágeno, fibrosis,

edema intersticial, necrosis celular e infiltración de neutrófilos. Los pacientes presentaron evidencia de compromiso cardiovascular después de 2 años de evolución de su enfermedad y no inicialmente como en el presente caso.

Las arritmias y bloqueos deben añadirse a la lista de manifestaciones clínicas del L.E.S. y merece consideración el posible efecto benéfico de los esteroides sobre estas manifestaciones.

SYNOPSIS

We describe the case of a 25 year old woman with Systemic Lupus Erythematosus, whose First clinical manifestation was a cardiac arrhythmia with Right Bundle Branch Block. Prednisone at a dose of 1 mg/kg/day controlled her arrhythmia.

Previous clinical studies of S.L.E. patients have not included cardiac arrhythmias as presenting symptom in such patients.

Possible Physiopathology, Therapeutic response and pertinent clinical studies are Briefly reviewed.

REFERENCIAS

1. Libman E.: Demonstration of the cardiac lesions of subacute bacterial endocarditis. Proc. N.Y. path. Soc., N.S. 11, 118, 1911.
2. Libman, E. and Sacks, B.: A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. Arch. intern Med. 33:701, 1924.
3. Dubois, E.L.: Lupus Erythematosus. New York Mc.Graw-Hill Book company Inc. 1966.
4. Hejtmancik M.R. Wright J.C. Quint R. Jennings F.L.: The cardiovascular manifestations of systemic L.E. American Heart J. 68:119, 1964.
5. Molina J., y Agudelo C.: Segundo Congreso Medicina Interna. 1972 Bogotá
6. Aaron G. Meislin M.D.: Systemic Lupus Erythematosus in childhood Pediatrics 42:37, 1968.

7. Kong T.Q., Kellun R.E. Haserick J.R: Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic L.E. A correlation of clinical and autopsy finding in thirty patients. *Circulation* 24: 7,1962.
8. Cohen M.L. Acute Cardiopulmonary L.E. *New York State Journal of Medicine* 68: 435, 1968.
9. Bernhard G.C. Lange R.L. Hensley G.T. Aortic Disease With Valvular Insufficiency as the Principal Manifestation of systemic. L.E. *Annals of Intern Med.* 71:81, 1969.
10. Thomas N. James, and Raymond W. Monto, Pathology of the Cardiac Conduction System in Sistemic L.E. *Annals of Internal Medicine* 63: 402, 1965.
11. Lawrence E. Shulman and A. Mc. Gehee Harvey. In Joseph L. Hollander & Daniel J. Mc. Carty Jr. *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia Lea & Febiger, pp 893, 917, 1972.
12. Cohen A.S. Reynolds W.E. Franklin E.C. Kulka J.P. Ropes M.W. Shulman L.E. and Wallace S.L. *Bull Rheum. Dis.*: 21, 43, 1971.
13. Norton Walter, Hurd Eric. Lewis, David. Ziff Morris. Evidence of microvascular Injury in Scleroderma and systemic L.E. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 71:919, 1968.
14. Ragan. C.: The Physiology of the Connective Tissue. *Ann Rev. Physiol.* 19: 51, 1952.
15. Shearn, M.A. The heart in Systemic L.E. *Amer.Heart.J.*58: 452, 1959.
16. Bridgen. W., Bywaters, E.G.L. Lessof M.H., Ross, I.P. The Heart in Sistemic L.E. *Brit Heart. J.* 22: 1, 1960.

MENINGITIS OPORTUNISTA POR *LISTERIA MONOCYTOGENES*

EN UNA PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO.

Federico Díaz G. (1)

Javier Molina L. (2)

Carlos Agudelo R. (2)

RESUMEN

Se presenta un caso de meningitis piógena causada por *Listeria monocytogenes*, en una mujer afectada por Lupus Eritematoso Diseminado y que estaba bajo tratamiento corticoesteroides. Se hace énfasis en la listeriosis como infección oportunista y en la necesidad de que el laboratorista estudie, con pruebas adecuadas para comprobar *Listeria*, los bacilos gram positivos pequeños, hemolíticos que aisle de muestras en donde este microorganismo tiene posibilidades de ser hallado en asociación con cuadros clínicos.

INTRODUCCION

La *Listeria monocytogenes* es un pequeño bacilo gram positivo, frecuentemente confundido en el laboratorio con una *Corynebacteria* y responsable de la infección llamada listeriosis la cual es, básicamente,

una zoonosis; la *L. monocytogenes* puede producir infección en diferentes animales, entre ellos mamíferos, aves, garrapatas, peces y crustáceos; el cuadro clínico se caracteriza, en los animales, por monocitosis, septicemia, abscesos viscerales, meningoencefalitis y ataque al útero y al feto (1).

(1) Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

(2) Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

El microorganismo se transmite al ser humano por contacto con los animales infectados, por ingestión de leche contaminada o, quizás, a partir del medio ambiente porque la *Listeria* puede vivir libremente en el suelo y las plantas.

Al infectar el ser humano, la *Listeria* puede ocasionar diversos cuadros clínicos el más común de los cuales es el de meningitis o meningoencefalitis; también reviste importancia la llamada septicemia listérica de los infantes, adquirida a partir de una infección uterina materna y que está caracterizada por focos viscerales y meníngeos de necrosis y una alta tasa de mortalidad; a veces el niño nace aparentemente sano y desarrolla la meningitis unos pocos días después (1). No siempre se desarrolla la monocitosis en el individuo infectado.

La meningitis y la septicemia listéricas del adulto se pueden presentar en un huésped previamente sano y, también, en el que tiene una enfermedad de fondo, debilitante, o está sometido a radioterapia u otras formas de inmunosupresión (1,2,3). Puesto que las defensas del huésped contra la *Listeria monocytogenes* dependen de los mecanismos de la inmunidad celular (2) son sobre todo las situaciones que interfieren con este tipo de inmunidad las que predisponen a la listeriosis.

El presente es el informe de un caso de meningitis listérica en una paciente sometida a tratamiento corticoesteroide para un lupus eritematoso diseminado. Ateniéndose al registro de publicaciones médicas recopilado por la Escuela Interamericana de Bibliotecología y a los índices de la Literatura Médica Colombiana (1890-1960; 1961-1965; 1970), esta

publicación parece ser la primera de un caso de listeriosis en Colombia.

Historia Clínica

A.A. Historia No.639.974 del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín.

Mujer de 39 años, natural de San Marcos (Sucre) y residente en Montelíbano.

Primera consulta al Hospital: el 21 de diciembre de 1972, por fiebre y debilidad; la enfermedad, de tres meses de evolución, se había caracterizado por adinamia, fiebre, anorexia y pérdida de peso, náuseas y vómito, diarrea abundante y, en los últimos días, polaquiuria y nicturia; no había tenido hematuria.

Sus antecedentes personales y familiares carecían de importancia.

Al examen físico se hallaron: pulso de 130 por minuto, regular; presión arterial de 140/110 mm. Hg. y temperatura de 39.2 ° C. El resto del examen fue negativo. Con los diagnósticos presuntivos de glomerulonefritis crónica o tuberculosis renal, paludismo y amibiasis se procedió a hacer estudios de laboratorio cuyos resultados fueron: proteinuria de 6.6 gms/lt.; discreta hematuria y presencia en el sedimento urinario de cilindros céreos y hialinos; hemoglobina 11.1 gm.o/o, hematocrito 34o/o; leucocitos 14.200/mm.3 con la siguiente fórmula diferencial: cayados 5o/o, neutrófilos 73o/o y linfocitos 22o/o; eritrosedimentación de 130 mm. en la primera hora; azohemia 96 mg.o/o y creatinina 3.5 mg.o/o.

La electroforesis de proteínas reveló hipergamaglobulinemia. Los estudios de

líquido céfalo raquídeo, biopsia hepática, hemoparásitos y seroaglutinación fueron negativos.

Debido a la persistencia de fiebre alta y a la aparición de edema marcado en los miembros inferiores se planteó la posibilidad de una enfermedad del tejido conectivo; las pruebas realizadas para comprobar tal hipótesis revelaron positividad de las células LE y presencia de anticuerpos antinucleares (tanto anti-DNP como anti-DNA); había hipocomplementemia de 80 unidades (normal 200 ± 47). Una biopsia renal estudiada por inmunofluorescencia mostró depósitos de IgG, IgM y C 3 (fracción tercera del complemento).

Establecido así el diagnóstico de Lupus Eritematoso Diseminado con franco compromiso renal se inició tratamiento con 60 mgs. diarios de Prednisona; se logró con él una mejoría notoria, razón por la cual la paciente salió del hospital el 7 de febrero de 1973 con la recomendación de seguir tomando 30 mgs. diarios de Prednisona.

En marzo de 1973 fue controlada por Consulta Externa hallándose mejoría de su anemia (Hemoglobina 12 gms.o/o), disminución de la eritrosedimentación (a 45 mm.) y considerable restablecimiento del funcionamiento renal (proteinuria: 1.4 gms./Día y creatinina de 0.8 mg.o/o); pero, por otra parte, relataba dolores articulares y se demostró un moderado derrame en la rodilla izquierda.

En julio del mismo año requirió una nueva hospitalización por fiebre, escalofrío, mialgias generalizadas, celulitis de la rodilla izquierda y aumento de la presión arterial a 180/120 mm. Hg.; durante su estancia de un mes en el Hospital se estableció

que tenía además del LED activo con compromiso renal, los siguientes cuadros clínicos: infección urinaria por *Escherichia coli*, candidiasis oral y abscesos en el codo derecho y la rodilla izquierda causados por *Staphylococcus aureus*; al salir había mejorado de estas infecciones pero seguía hipocomplementémica (66 Unidades) y exhibía, igualmente, una merma de la fracción tercera del complemento a 60 mgs.o/o (normal 145 ± 22 mgs.o/o); en vista de que persistía la actividad inmunológica se le prescribieron, al darla de alta, 50 mgs. diarios de Prednisona así como tratamiento antihipertensivo.

Dos semanas después fue hospitalizada por tercera vez debido a fiebre, afasia, desviación de la comisura labial hacia la izquierda, signos meníngeos y clonus y babinski izquierdos. Se hicieron los diagnósticos presuntivos de vasculitis lúpica o meningoencefalitis por un germen oportunista. El líquido céfalo raquídeo era de aspecto turbio y tenía: proteínas 480 mg. o/o, glucosa 18 mg.o/o neutrófilos 179 y linfocitos 164 por mm³; escasos eritrocitos; el cultivo del LCR fue positivo para *Listeria monocytogenes*; esta meningitis fue tratada con ampicilina obteniéndose una mejoría clínica satisfactoria y normalización del citoquímico del LCR.

Durante los 10 meses posteriores a su meningitis la paciente ha sido controlada ambulatoriamente para su enfermedad básica; no se han hallado nuevas manifestaciones de compromiso del sistema nervioso central.

COMENTARIOS

Esta infección meníngea debe considerarse como un caso de listeriosis oportunista

ya que la paciente tenía una enfermedad debilitante de fondo para la cual estaba recibiendo un tratamiento inmunosupresor; diversos autores (1,2,3) han puesto énfasis sobre el hecho de que muchos casos de listeriosis se dan en pacientes que tienen circunstancias predisponentes al oportunismo, tales como enfermedades linfocitoculares, prematuridad, embarazo, alcoholismo y diabetes; así mismo son especialmente susceptibles a la infección listérica las personas que están recibiendo drogas citolíticas y corticosteroides; por ejemplo, de los 10 pacientes descritos por Buchner (3) seis eran adultos con compromiso listérico del sistema nervioso central (meningitis, meningoencefalitis, encefalitis o absceso cerebral) y tenían las siguientes causas predisponentes (un caso de cada una): Enfermedad de Hodgkin, sarcoma de células reticulares, alcoholismo y diabetes, leucemia linfocítica crónica, vasculitis y leucemia de células reticulares; tres de ellos habían recibido drogas citolíticas y cuatro drogas corticosteroides.

Se cree que las infecciones por *Listeria monocytogenes* son relativamente frecuentes (4); su demostración depende del índice de sospecha clínica y de la capacidad del bacteriólogo para reconocer el microorganismo; este último punto es muy importante pues la *Listeria* es fácilmente confundida con difteroides contaminantes (*); todo pequeño bacilo gram positivo, hemolítico y móvil a temperatu-

ra ambiente es compatible con *Listeria* y debe ser sometido a pruebas de identificación adicionales (5) entre ellas la de Anton o sea la capacidad para causar, 3 a 5 días después de la instilación en la conjuntiva del conejo o del cobayo, una conjuntivitis purulenta seguida de queratitis.

Recientemente se ha desarrollado (6) una técnica de aglutinación que, utilizando antígenos de *Listeria*, permite detectar la respuesta de anticuerpos del paciente; tal técnica puede tener aplicaciones diagnósticas mediante el estudio de sueros agudo y convalescente.

El tratamiento de elección para las listeriosis, que fue empleado con buen éxito en nuestra paciente, es la ampicilina no sólo porque tiene una marcada actividad sobre el germen sino por su excelente difusión en el organismo (7).

SYNOPSIS

We present a case of purulent meningitis due to *Listeria monocytogenes* in a woman treated with corticosteroids for systemic lupus erythematosus; the role that *Listeria* organisms play as opportunistic pathogens is discussed in the text. Emphasis is placed on studying thoroughly all isolates of small, hemolytic gram positive bacilli as the likelihood of their being *Listeria monocytogenes* is at stake.

(*) Los géneros *Listeria* y *Corynebacterium* forman parte de la familia *Corynebacteriaceae*.

REFERENCIAS

1. Sonnenwirth, Alex C. *Listeria monocytogenes*. En: Davis, Bernard D. and others. *Microbiology*. 2a. Ed. New York, Harper and Row, 1973, pp. 945-948.
2. Touraine, J.L. et al. Biologie de l'infection listérienne. Influence de l'immunosuppression. *Nouv. Presse Méd.* 1: 2827, 1972.
3. Buchner, L.H. et al. Clinical and Laboratory aspects of *Listeria monocytogenes* infections with a report of ten cases. *Amer.J.Med.* 45: 904, 1968.
4. Bowmer, E.J. et al. *Listeria monocytogenes* infections in Canada. *C.M.A. Journal* 109: 125, 1973.
5. Killinger, Arden H. *Listeria monocytogenes*. En: Blair, John E. and others. *Manual of clinical Microbiology*. Bethesda, American Society for Microbiology, 1970, pp. 95-100.
6. Larsen, S.A. et al. Evaluation and standardization of an agglutination test for human listeriosis. *Appl.Microbiol.* 24: 101, 1974.
7. Burdin, J.C. et al. Aspects actuels de la Listeriose humaine. *Bull. Inst. Past.* 70: 73, 1972.

CRIPCOCOSIS SISTEMICA ASOCIADA A
LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO

Javier Molina *
Angela Restrepo **
Dario Pineda ***
Harold Mondragón ****

RESUMEN

Se presenta la historia de una paciente con lupus eritematoso diseminado, tratada con esteroides durante 8 años y quien desarrolló una criptococosis diseminada. El *C. neoformans* fue aislado, en vida de la paciente, de líquido céfalo-raquídeo y, en la autopsia, de sistema nervioso central y de pulmón. La autopsia demostró extenso compromiso de estos dos órganos, así como del bazo, ganglios linfáticos, hígado y riñones. Se discuten algunos de los aspectos que, posiblemente, influyen en la severidad de los procesos oportunistas.

* Depto. de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia y Depto. de Medicina Interna, Instituto Colombiano de los Seguros Sociales, Medellín.

** Depto. Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

*** Depto. de Medicina Interna, ICSS.

**** Jefe, Depto. de Patología, ICSS.

INTRODUCCION

La criptococosis es una de las micosis sistémicas cuya capacidad de producir infección oportunista está bien demostrada. En la forma primaria, pulmonar, la entidad es casi siempre benigna pero si se disemina su letalidad es alta, especialmente al presentarse compromiso del sistema nervioso central. Las enfermedades básicas sobre las cuales se implanta la criptococosis son variadas, primando, en su orden, los desórdenes malignos del sistema linfoproliferativo, las leucemias y la diabetes (1,2,3,4,5).

La asociación de Criptococosis con lupus eritematoso diseminado está siendo descrita con mayor frecuencia en los últimos años y se la atribuye al uso sostenido de esteroides (6,7,8). El caso que describimos a continuación ilustra la interrelación de estos factores.

PRESENTACION DEL CASO

A.S.O. historia No. 96503 del Instituto Colombiano de los Seguros Sociales. Mujer de 42 años, natural de Rionegro, soltera y de profesión costurera, quien ha sido atendida en este Instituto desde hace varios años. Su última consulta se verifica en agosto 3 de 1972, cuando es admitida en la clínica por fiebre, malestar general, astenia, tos productiva y cefalea de 4 días de evolución. Al examen físico se encuentra temperatura de 38.0 °C y presión arterial de 110/70 mm.Hg. Igualmente se observan lesiones blanquecinas, extensas, en mucosa yugal, manifestaciones purpúricas, así como facies cushinoide. A la auscultación se aprecian campos pulmonares bien ventilados, aunque con roncos ocasionales en las bases. Los reflejos osteotendinosos están hipoactivos, estando

el resto del examen neurológico dentro de límites normales.

La historia clínica de la paciente revela un diagnóstico de lupus eritematoso diseminado establecido en 1964 con base en artralgias, trombocitopenia marcada, leucopenia y células LE positivas. Recibe, desde entonces, esteroides a dosis variables (60-15 mgs. de prednisona) aunque, en ocasiones, la paciente suprime la medicación debido a intolerancia gástrica. La historia muestra, igualmente, numerosas consultas por úlcera péptica, cistitis, metrorragias, rinitis y problemas de orden síquico.

Entre los varios exámenes practicados en el momento de la última hospitalización, merece mencionarse la radiografía de tórax, la cual muestra un infiltrado micronodular en vértice izquierdo y los exámenes de esputos que no revelan bacilos ácido-alcohol resistentes. Los anticuerpos antinucleares son positivos (anti-DNP y anti-DNA), el factor reumatoideo es negativo y el complemento sérico total es normal (143 U). Se prescribe penicilina cristalina en dextrosa al 50/o, nistalina, 50 mgs. de prednisona, analgésicos y, posteriormente a la lectura de la radiografía de tórax, isoniazida.

Durante los 3 días siguientes a la hospitalización, la paciente experimenta una cierta mejoría acompañada por una baja de la temperatura. Poco después, sin embargo, reaparece la cefalea, acompañada de vómito, fotofobia, decaimiento marcado y se presentan fenómenos de hipotensión. Se aprecian, igualmente, ciertos cambios de conducta. El examen neurológico no revela alteraciones de consideración. Continúa en iguales condiciones hasta que, 15 días después de la admisión, la paciente

empeora tomándose somnolienta, desorientada y anoréxica. Reaparecen las lesiones candidiásicas de la mucosa oral y los ganchos febriles. El cuadro neurológico se agudiza y la paciente entra en estado de inconsciencia. Se presentan convulsiones ocasionales.

La observación conjunta de este cuadro neurológico acompañado de alteraciones pulmonares hace sospechar una criptococosis. Se hace, entonces, punción lumbar obteniéndose un líquido céfalo-raquídeo de aspecto normal pero a presión. El análisis químico muestra 34 mgs.o/o de proteína, 51 mgs.o/o de glucosa y 663 mgs.o/o de cloruros. El recuento de células es de 7 leucocitos por mm.³ El estudio bacteriológico en fresco revela una célula compatible con *Cryptococcus neoformans*, hallazgo que es comprobado en una segunda muestra examinada con tinta china, al observarse la presencia de levaduras con cápsula prominente. Los cultivos en agar sangre a 37°C. y en Sabouraud a temperatura ambiente permiten, igualmente, el aislamiento de esta levadura a partir de ambas muestras (Fig.1). Verificada la prueba de látex para antígeno capsular del *C.neoformans* se obtienen títulos de 1:4.098 en suero y de 1:8.196 en líquido céfalo-raquídeo (9).

Con el diagnóstico comprobado de Criptococosis se procede a instaurar la terapia con Anfotericina B, pero la paciente fallece el mismo día.

Se practica autopsia la cual revela macroscópicamente, alteraciones a nivel de las meninges y de los pulmones; estos últimos están aumentados de tamaño. Al examen microscópico, el sistema nervioso central muestra una severa meningo-encefalitis con engrosamiento de las menin-

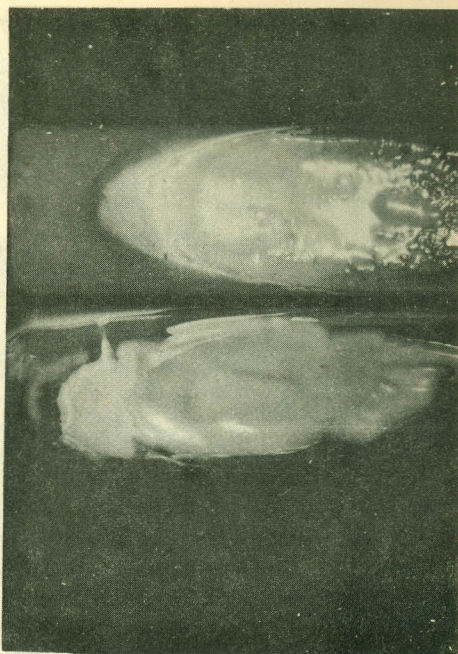
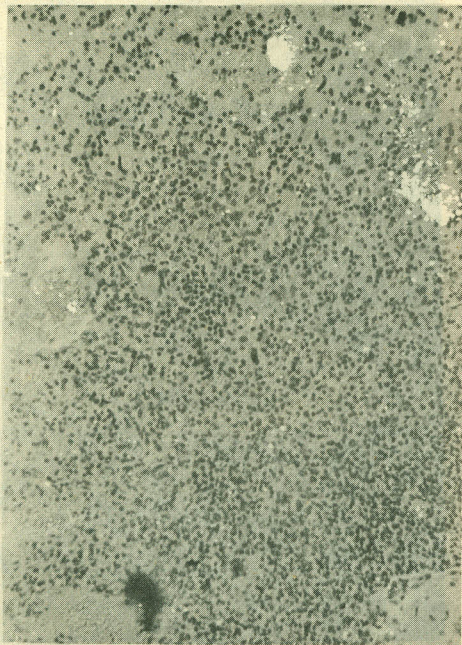


FIG. 1

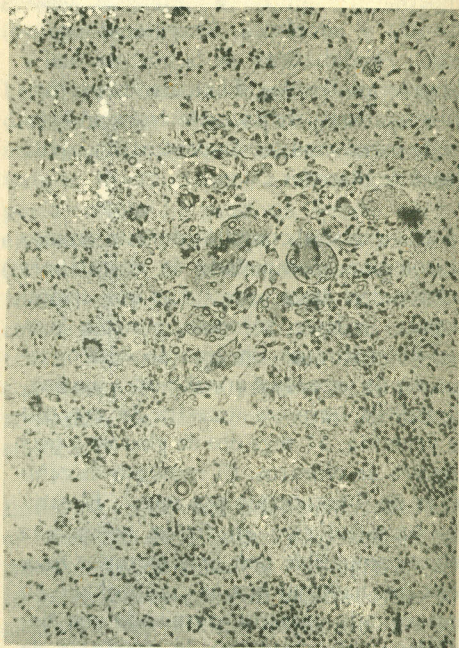
Cultivos de LCR y de esputos en medio de Sabouraud. Colonias mucosas de *C.neoformans*.

ges, infiltración linfocitaria y, en algunos sitios, granulomas formados por células multinucleares gigantes (Fig.2). Estas permiten observar, ocasionalmente, fagocitosis de levaduras grandes (10-14 micras), solas o con gemación única y con las características de *C.neoformans* (Fig.3). La reacción granulomatosa es más intensa en las meninges basales y en la médula espinal alta. En los pulmones se aprecia una bronconeumonía con extensas zonas de necrosis, escasa o moderada reacción inflamatoria y algunos granulomas (Fig.4). Hay abundantes levaduras como las descritas en el sistema nervioso central y rodeadas de un halo grande que posiblemente corresponde a la cápsula (Fig.5).



No.2

SNC: Engrosamiento de las meninges con infiltración mononuclear y formación de granulomas (10X).



No.3

C.neoformans en Sistema Nervioso Central. Se aprecian una reacción tisular organizada con granulomas y microorganismos fagocitados (10X).

Cultivos hechos a partir de los tejidos pulmonar y cerebral permiten aislar *C.neoformans*. La pleura muestra condensación del colágeno y áreas de tumefacción fibrinoide.

El hígado aparece normal, aunque es posible encontrar escasos granulomas (Fig.6). El bazo presenta algunas zonas con formaciones igualmente granulomatosas; algunas de las células gigantes contienen levaduras en su interior. Los ganglios linfáticos muestran necrosis severa con total destrucción de la arquitectura normal (Fig.7). Se observan granulomas y células de *Cryptococcus* en abundancia.

En los restantes órganos no hay patología por *Cryptococcus* aunque sí se demuestran las lesiones del lupus eritematoso (cuerpos hematoxilínicos, tumefacción fibrinoide del colágeno en arteriolas) en órganos tales como el corazón, sistema nervioso central, pulmón, bazo, ganglios, útero, riñón, etc. Además, la hipófisis muestra el cambio de Crooke (síndrome cushinoide).

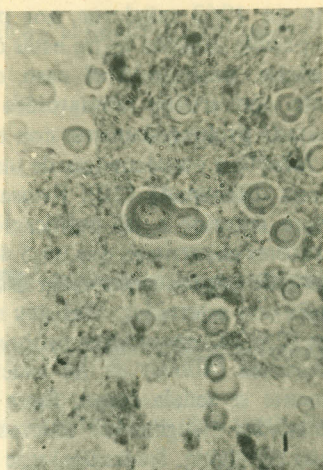
COMENTARIOS

El desarrollo de una afección criptocócica secundaria a la terapia con esteroides;



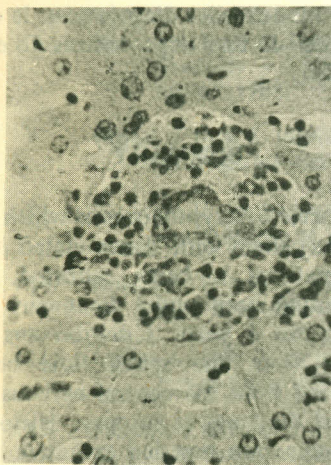
No.4

Pulmón: Focos bronconeumónicos con necrosis y microorganismos (10X).



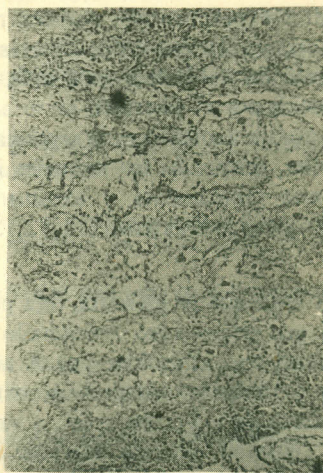
No.5

Pulmón: Microorganismos en medio del tejido necrótico. Se aprecian las variaciones en el tamaño, la gemación única y la cápsula de *C. neoformans* (100X).



No.6

Hígado: Granuloma intersinusoidal formado por célula multinucleada gigante rodeada de mononucleares y células epitelioides ocasionales. (40X).



No.7

Ganglio linfático: Necrosis y destrucción de la arquitectura ganglionar ("apariencias lavadas") con organismos sueltos y dispersos sin reacción tisular (10X).

es un hecho reconocido. Goldstein y Rambo en 1962 señalaron por primera vez la posible relación entre estas dos circunstancias, analizando el caso de una paciente con artritis reumatoidea quien fue tratada prolongadamente con esteroides y falleció a consecuencia de una criptococosis diseminada (10). Revisando la literatura anterior a tal publicación, dichos autores encuentran que un 5.40/o de los casos de criptococosis están asociadas a terapia con esteroides. Trabajos más recientes (2,6,7,8) encuentran proporciones aún mayores (40o/o) de tal asociación. Igualmente se señala como, fuera de las enfermedades malignas del sistema linfocítico (Hodgkin, leucemias) que por sí mismas—pudieran predisponer a la Criptococosis, otras entidades menos severas pero que también son tratadas con esteroides, tales como la artritis reumatoidea y el asma, pueden figurar como enfermedades primarias.

Estudios experimentales parecen reforzar tal teoría ya que es posible observar como la abolición de la respuesta inflamatoria producida por el esteroide se ve acompañada por un aumento en la severidad de la afección, muriendo los animales infectados más rápidamente y exhibiendo un compromiso más extenso (11,12,13).

En el caso que se presenta, una paciente con lupus eritematoso diseminado en tratamiento con esteroides por 8 años, se observó un franco compromiso sistémico, con focos de infección activa a varios niveles (pulmón, sistema nervioso central, ganglios linfáticos, hígado, bazo y riñón). Sin embargo, llama la atención el que, en ciertos sitios, exista fagocitosis y una reacción granulomatosa intensa, indicativas ambas de una respuesta inmune no

suprimida totalmente. Fue también posible observar cerca a las áreas de granuloma, focos con total ausencia de reacción inflamatoria y abundancia de microorganismos; parece como si la infección hubiese tenido etapas, unas más antiguas que otras. Esto podría explicarse con base en la cronicidad y en el carácter recurrente de la criptocosis (5).

Entre los casos de criptococosis informados en el país (14), la asociación con lupus eritematoso diseminado ha sido ya descrita en 3 oportunidades (15, 16). Sin embargo y contrariamente a lo informado para nuestro caso, el diagnóstico no fue sospechado en vida, siendo la observación el producto de estudios post-mortem.

Sería importante tener en cuenta la posibilidad de una micosis oportunista en pacientes en quienes se requiere una terapia prolongada a base de esteroides. Con las nuevas modalidades diagnósticas, la comprobación de una criptococosis no es tarea difícil.

SUMMARY

A fatal case of Cryptococcosis which occurred in a patient with disseminated lupus erythematosus is being reported. The patient had been under treatment with steroids for 8 years. *C. neoformans* was isolated from the spinal fluid before death and from the central nervous system and the lungs at autopsy. Histological examination revealed extensive compromise of the latter 2 systems as well as of the lymph nodes, spleen, liver and kidneys. Some of the aspects related to the effects of steroids on the immune system are discussed in the text.

AGRADECIMIENTOS

A la Srita. Luz H. Moncada por su colaboración técnica y al doctor Carlos Jaramillo por su ayuda con las microfotografías.

REFERENCIAS

1. Diamond, D.D. y J.E. Bennett. Prognostic Factors in Cryptococcal meningitis. *Ann.Int.Med.* 80: 176-181, 1974.
2. Lewis, J.L. y S. Rabinovich. The wide spectrum of Cryptococcal infections. *Am.J. Med.* 53: 315-322, 1972.
3. Littman, M.L. y J.E. Walker. Cryptococcosis: Current Status. *Am.J.Med.* 46: 912-932, 1968.
4. Collins, D.N.; I.A. Oppenheim y R.P. Edwards. Cryptococcosis associated with systemic lupus erythematosus. *Arch. Path.* 91: 78-88, 1971.
5. Salfelder, K. Cryptococcosis. En "The pathological anatomy of the mycoses". R.D. Baker, editor. Springer Verlag, New York, 1971, pags. 383-464.
6. Pillay, V.K.G.; D.M. Wilson; T.S. Ing. Fungus infections in steroid-treated systemic lupus erythematosus. *JAMA* 206: 1083-1085, 1968.
7. Randall, R.E.; W.K. Stacy; E.C. Toone; G.R. Pront; G.E. Madge; H.J. Shadomy; S. Shadomy y J. Utz. Cryptococcal pyelonephritis. *New Engl.J. Med.* 279: 60-65, 1968.
8. Wilson, T.J.; W.A. Fleming; F.L.J. Robinson y B. Nicholl. Cryptococcal meningitis associated with steroid therapy. *J. Clin. Path.* 23: 657-666, 1970.
9. Kaufman, L. y S. Blumer. Value and interpretation of serological tests in diagnosis and prognosis of Cryptococcosis. *Appl. Microbiol.* 16: 1907-1912, 1968.
10. Goldstein, E. y O.N. Rambo. Cryptococcal infection following steroid therapy. *Ann. Int. Med.* 56: 114-120, 1962.
11. Levine, S.; H.M. Zimmermann y Z. Scorza. The influence of cortisone on experimental fungal infections in mice. *J. Clin. Invest.* 39: 1435-1449, 1960.
12. Frenkel, J.K. Role of corticosteroids as predisposing factors in fungal diseases. *Lab. Invest.* 11: 1192-1208, 1962.
13. Gadebusch, H.H. y P.W. Gikas. The effect of cortisone upon experimental pulmonary cryptococcosis. *Am. Rev.Resp. Dis.* 92: 64-74, 1965.
14. Uribe, H.; A. Restrepo y F. Díaz. Estudio prospectivo clínico y microbiológico de las meningitis subagudas y crónicas. *Ant. Med.* 23: 153-164, 1973.

15. Pérez, J. Cryptococcosis y lupus eritematoso. Presentación de un caso. *Acta Med. Valle* 3: 115-116, 1972.
16. Toro, G.; J. Saravia; I. Vergara; L.H. Sanín y G. Rodríguez. Criptococcosis del sistema nervioso central. *Rev. Fac. Med. Univer. NaI.*39: 1-13, 1973.

COLONIZACION POR *PSEUDOMONAS MALTOPHILIA* EN SUPERFICIES QUEMADAS

Federico Díaz G. (*)

RESUMEN

Se informa el aislamiento de 24 cepas de *Pseudomonas maltophilia* a partir de muestras nasales, faríngeas o del área lesionada en niños quemados; se discute su posible significado y se llama la atención hacia la necesidad de disponer de un laboratorio de referencia para clasificar los bacilos gram negativos no fermentadores.

Además de la *Pseudomonas aeruginosa*, bacteria bien conocida por su frecuente asociación con cuadros clínicos en personas debilitadas, otras especies del género *Pseudomonas* son también responsables de colonización asintomática o de enfermedad en el ser humano; entre ellas cabe citar la *Pseudomonas pseudomallei* (1) causa de la melioidosis y las especies *Ps. cepacia*, *Ps. fluorescens*, *Ps. putida*, *Ps. pseudoalcaligenes*, *Ps. stutzeri*, *Ps. putrefaciens* y *Ps. maltophilia*; estas diversas especies se han aislado de muestras varias de las cuales cabe destacar: orina, sangre,

materiales purulentos (de heridas, de otitis o de osteomielitis), muestras del tracto respiratorio y del ambiente (2,3,4).

El presente es un informe del aislamiento de *Ps. maltophilia* a partir de las superficies quemadas de un grupo de niños atendidos en el Hospital Infantil de Medellín.

Durante un período de 10 semanas de seguimiento bacteriológico de niños quemados cuyos resultados generales ya han sido publicados (5), se estudiaron minuciosamente los aislamientos de bacilos gram

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

negativos no fermentadores; en ese lapso se siguieron 30 niños, practicándoles un total de 77 cultivos de superficies quemadas, 72 de mucosa nasal y 73 de mucosa faríngea; se completaron así 222 cultivos.

RESULTADOS

De los 222 cultivos se lograron 31 aislamientos de bacilos gram negativos no fermentadores de los cuales 24 (77.4o/o) resultaron ser, según el estudio bioquímico (6), *Ps.maltophilia*; de estos 24 aislamientos 8 provinieron de cultivos de superficies quemadas (8/77 = 10.4o/o), 9 de mucosa faríngea (9/73 = 12.3o/o) y 7 de mucosa nasal (7/72 = 9.7o/o). En seis niños solo se halló el microorganismo en las mucosas respiratorias; en cuatro más estuvo presente tanto en la superficie quemada como en las mucosas respiratorias y en un caso adicional se lo pudo demostrar únicamente en la superficie quemada; en total 11 de los 30 niños tenían *Ps.maltophilia* en uno u otro sitio.

En dos de los pacientes cuyas quemaduras habían sido colonizadas por *Ps.maltophilia*, el microorganismo pudo demostrarse repetidamente en cultivos hechos con intervalos de una semana, a saber: por dos semanas en un paciente y por tres en el otro.

DISCUSION

No es posible precisar, con base en los datos disponibles, el papel que la *Ps.maltophilia* estaba jugando en estos niños quemados; lo mismo pudo tratarse de un colonizador superficial inofensivo que de un patógeno que contribuía a producir, con los demás microorganismos presentes, un proceso infeccioso activo (5).

Al igual que otras especies del mismo género, la *Ps.maltophilia* es un bacilo gram negativo oportunista que aprovecha una merma de las defensas del paciente para colonizarlo; sobre esta base puede pensarse que el microorganismo colonizó inicialmente lesiones externas y, a partir de ellas, sucesivamente, pasó a las mucosas respiratorias o a las lesiones de otros niños; en cuanto se refiere a su procedencia original pudo ser una fuente ambiental o la flora normal de un miembro del personal a cargo de los niños.

Las bacterias del género *Pseudomonas* tienen como habitat natural el ambiente (suelo, agua, vegetales) así como el cuerpo humano o animal; por ello pueden estar presentes en las muestras bacteriológicas sin que, necesariamente, representen el agente causal del problema del paciente. Gilardi (4) en su informe sobre 226 aislamientos de especies infrecuentes de *Pseudomonas* aceptó solo 17 como responsables del proceso infeccioso en cuestión porque el microorganismo había sido aislado en cultivo puro; de estas infecciones 5 fueron causadas por *Ps.stutzeri*, 3 por *Ps. maltophilia*, 3 por *Ps. putida*, 2 por *Ps.pseudoalcaligenes*, 2 por *Ps.putrefaciens*, 1 por *Ps.cepacia* y 1 por *Ps.fluorescens*.

De las *Pseudomonas* diferentes a la *Ps.aeruginosa* y a la *Ps.pseudomallei*, la *Ps.maltophilia* parece ser una de las más frecuentemente aisladas en muestras procedentes de seres humanos; así en la serie de Gilardi (4) esta especie ocupó el primer lugar en frecuencia (103 de 226 aislamientos o sea 45.5o/o) y en la de Moody y colaboradores (7) el segundo lugar (24/131 aislamientos o sea 18.3o/o).

Debido a que los bacilos gram negativos no fermentadores pueden pertenecer a muy variados géneros tales como *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Achromobacter*, *Acinetobacter*, *Moraxella* y *Flavobacterium*, se requieren pruebas muy refinadas para identificarlos (6); por ello esta etapa sólo pueden hacerla laboratorios especializados. Ello plantea la conveniencia de que haya en el país al menos uno de tales laboratorios para que sirva como centro de referencia de las cepas problema; mientras tanto la clasificación como "Alcaligenes", grupo en el cual la mayoría de nuestros laboratorios clínicos colocan los bacilos gram negativos no fermentadores, seguirá siendo útil para el clínico, pero no permitirá definir la importancia relativa de cada género y especie en un hospital dado. En la medida en que aumente la población de pacientes debilitados, susceptibles a las in-

fecciones oportunistas, se sentirá más la necesidad de una clasificación detallada.

SYNOPSIS

Pseudomonas maltophilia was isolated from 24 samples (skin wound, nose and throat specimens) taken from burned children; the possible significance of this finding is discussed and the need for a reference laboratory for classifying non-fermenting gram-negative bacilli is emphasized.

AGRADECIMIENTO

A la señorita Phyllis Miner, del Laboratorio de Bacteriología, Hospital de niños, Buffalo, N.Y., quien llevó a efecto la clasificación de los aislamientos.

REFERENCIAS

1. Calderón, H. y otros. The Pseudomallei group: A Review. J. infect. Dis. 124: 598, 1971.
2. Ederer, G. M. y Matsen, J.M. Colonization and Infection with *Pseudomonas cepacia*. J. Infect.Dis. 125: 613, 1972.
3. Martín, W.J. y otros. Bacteriology and in vitro antimicrobial susceptibility of the *Pseudomonas fluorescens* group isolated from clinical specimens. Am.J. Clin. Path. 60: 831, 1973.
4. Gilardi, G.L. Infrequently encountered *Pseudomonas* species causing infection in humans. Ann. Int. Med. 77: 211, 1972.
5. Díaz, F. y otros. Infección de superficies quemadas: I. Aspectos bacteriológicos y epidemiológicos. Ant.Med. 23: 327, 1973.
6. Gildardi, G.L. Nonfermentative gram-negative bacteria encountered in clinical specimens. Antonie van Leeuwenhoek 39: 229, 1973.
7. Moody, M.R. y otros. In vitro antibiotic susceptibility of *Pseudomonads* other than *Pseudomonas aeruginosa* recovered from cancer patients. Antimicrob. Ag. Chemother. 2: 344, 1972.

AGRANULOCITOSIS POR DROGAS

*Dr. Alberto Restrepo Mesa**

La entidad clínica fue descrita por Schultz en 1922. Se caracteriza por granulocitopenia extrema, necrosis de las membranas mucosas (angina agranulocítica) y síntomas generales de postración severa. Se presenta en personas susceptibles que toman algunas drogas que normalmente son bien toleradas por otras.

Cuando la cifra de polimorfonucleares neutrófilos es inferior a 3.000 por mm^3 (entre 3.000 y 1.000 por mm^3) se suele hablar de granulocitopenia o neutropenia y cuando la cifra es inferior a 1.000 por mm^3 se denomina agranulocitosis. Cuando la cifra es menor de 500 por mm^3 se asocia generalmente a las manifestaciones mucosas.

Incidencia:

En Estados Unidos, de las discracias sanguíneas inducidas por drogas, el 40o/o son agranulocitosis. Por Piramidón se calculó en 1o/o en 1963 y en 0,8o/o en 1964. En el Reino Unido en 0,8o/o en 1952. En Alemania en 0,7o/o en 1963. En Dinamarca, donde está prohibida su venta, la incidencia se calcula en 0,7 por millón. La frecuencia de agranulocitosis inducida por drogas depresoras de la tiroides se calcula entre 1 y 2,5o/o y aún hasta el 12o/o. Por Clorpromazina y afines entre el 0,1o/o y 0,7o/o. En Colombia no conocemos la frecuencia de Agranulocitosis pero puede ser alta por el libre expendio de drogas y la automedicación.

* Profesor de Medicina. Jefe Sección Hematología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín.

TABLA No.1

DROGAS QUE PRODUCEN AGRANULOCITOSIS

1.	Analgésicos:	Amidopirina (Aminopirina) Isopropilaminofenazona Dipirona Cincófono Fenilbutazona Oxifenbutazona Paracetamol	9.	Sulfonamidas:	Ace to sulfona sódica Sulfapiridina Sulfatiazole Sulfameto xipiridazina Sulfasalazina
2.	Hipnóticos:	Barbitúricos Piritildione	10.	Antidiabética:	Tolbutamida Carbutamida
3.	Tranquilizantes:	Fenotiazidas Clorpromazina Promazina Proclorperazina Perazina Pecazina Alimemazina Tioridazina Meprobamato Clordiazepóxido	11.	Diuréticos:	Mercurhidrin Acetazolamida Clortalidone
4.	Timolépticos:	Imipramina Amitriptilina	12.	Antibióticos:	Bencil penicilina Ampicilina Ristocetin Novobiocina
5.	Antiepilépticos:	Trimetadione Hidantoína Fensuximide Diatezine	13.	Antituberculosis:	Tioacetazone Isoniazida Acido para amino salicílico Estreptomicina
6.	Arsenicales:	Arfenamina Neoarfenamine	14.	Antihistaminicos:	Tenalidina Tripenelamina Antazoline Mefiramina Metafenilene
7.	Sales de Oro		15.	Cortisona:	Prednisona
8.	Tirostáticos:	Metil tiuracilo Propil tiuracilo Tiamazole Tiurea	16.	Antimaláricos:	Quinina Amodiaquina Hidroxicloroquina Mepacrina
			17.	Otros:	Fenidione Dinitrofenol Procainamida Quinidina Nitrofurantoina D D T

B. Agranulocitosis por Fenotiazinas (Clorpromazina). La presentación clínica es insidiosa. Sólo después de meses de terapia se presenta la agranulocitosis con sus manifestaciones clínicas típicas. A la agranulocitosis puede acompañar la trombocitopenia y la anemia. A veces la anemia es hemolítica. El cuadro hematológico puede ser indistinguible de la anemia aplásica. El paciente puede presentar ictericia y disfunción hepática.

Una vez que el paciente se recupera la administración de la droga tóxica no induce de nuevo agranulocitosis (4) y los pacientes toleran dosis bajas de la droga sin presentar trastorno hematológico.

Es raro, en este tipo de agranulocitosis, el hallazgo de anticuerpos contra los leucocitos.

El defecto básico es un trastorno en la medula ósea en la síntesis de DNA. Es un efecto mielotóxico que induce supresión de la medula ósea similar al cloranfenicol.

C. Agranulocitosis de tipo mixto. Existen formas de agranulocitosis que no siguen la evolución rápida de la forma alérgica o inmunológica del piramidón o la forma lenta de los Fenotiazinas. Sus manifestaciones iniciales son intermedias como suele ocurrir con las sulfas, tiurea, sales de oro y tranquilizantes. En estos casos se ha medido la supervivencia de los granulocitos y se ha observado que tienen una vida media más corta que los normales.

En ocasiones, por el estado clínico del paciente o las múltiples drogas que ha recibido, es difícil definir cuál fue la droga que indujo la agranulocitosis. Al establecer las medidas terapéuticas adecuadas se obtiene la recuperación clínica del paciente. Esta situación la podemos ilustrar con el ejemplo siguiente:

R.B. de B., mujer de 75 años. El 24 de Septiembre de 1974 inició proceso febril con ulceraciones en la boca que comprometían paladar, encías y labios. Su hija, enfermera, consultó al médico con quien trabaja el cual le recomendó darle ampicilina 500 mgs. cada 6 horas que tomó la paciente el día siguiente. El día 26 y 27, por iniciativa personal, le administró pantomicina 250 mgs. cada 6 horas. Como la paciente no mejoraba el día 28 se le dió, nuevamente, ampicilina 500 mgs. cada 8 horas. El día 29 tomó sólo una pasta de "mejoral". El día 30 la vió el médico por primera vez, encontró paciente con fiebre de 40 oC, postración severa, estupor, confusión mental, congestión en las bases pulmonares y las lesiones en la boca. Se prescribió aspirina 1 tableta cada 4 horas. En Octubre 1o., recibió tetraciclina, cápsulas de 250 mgs. cada 6 horas y aspirina. El 2 de Octubre se hace examen de sangre y se encuentra agranulocitosis: leucocitos: $1.100/mm^3$ y fórmula diferencial de linfocitos 92o/o, monocitos 6o/o, neutrófilos 2o/o. La medula ósea con serie roja y megacariocítica normales; freno en la serie granulocítica a nivel de promielocito; además, plasmocitosis. El 3 de Octubre se hospitaliza. Al examen se halla paciente inconsciente, febril, con ulceraciones en paladar, lengua y labios. Se inició penicilina 2 millones cada 6 horas en solución mixta de 3.000 c.c. en 24 horas, gentamicina 40 mgs. I.m. cada 8 horas,

“micostatin” oral 3 veces al día y dieta líquida. El 4 de Octubre la paciente recupera el conocimiento y desaparece la fiebre. Se toman cuidados de enfermería y las inyecciones se hacen previa aplicación de tintura de yodo. El 5 de Octubre se agrega a la medicación prednisona 30 mgs. al día. Después de recibir 20 mgs. presenta hipotermia de 36°C sin variación en el pulso o presión arterial. Ante la sospecha de iniciación de septicemia se suspende la prednisona y se administra hidrocortisona 100 mgs. I.V. cada 8 horas. Al día siguiente la paciente mejora clínicamente. Se adiciona a la medicación riboflavina 2 tabletas diarias. El 8 de octubre se repite la medula ósea y se encuentra hiperplasia, en especial, de la serie granulocítica con abundantes metamielocitos, mielocitos y promielocitos. Ha disminuído el número de plasmocitos. La radiografía de cráneo: Normal. Prueba de Bence Jones en orina: Negativa. Las proteínas totales de 6,1 gms.o/o, albúmina 1,98 gms.o/o, alfa 1 globulina 0,37 gms.o/o, alfa 2 globulina 0,87 gms.o/o, beta globulina 1,05 gms.o/o, gama globulina 1,84 gms.o/o. La electroforesis no mostró gamopatía monoclonal. El 9 de octubre se observa mejoría sanguínea con 2.550 leucocitos/mm³ y fórmula diferencial de 44o/o de neutrófilos, 3o/o bandas, 37o/o linfocitos, 15o/o monocitos, 1o/o plasmocitos, ver gráfica No.1. Se suspenden la hidrocortisona y la gentamicina. Se administra prednisona 30 mgs. diarios oral. El 11 de octubre hay franca mejoría clínica, persisten leves ulcerativas en paladar. El recuento de leucocitos es de 5.850 mm³ y la fórmula diferencial muestra neutrófilos polisegmentados 74o/o, bandas 6o/o, linfocitos 13o/o y monocitos 7o/o. Se suspende la medicación y se da de alta.

Antecedentes personales: En abril de 1969 fue operada de colecistectomía con coledocotomía explorativa. Recibió dextrosa al 5o/o, “algafán”, “trilafon”, tetraciclina, noctec, seconal, fenergán, atropina y novalgina. Se recuperó sin complicaciones. El 21 de Diciembre de 1973 fue intervenida para hernia de disco intervertebral lumbar con laminectomía bilateral L4 – L5, discoidectomía L5 y S1 y rizotomía S1. Fue reexplorada en diciembre de 1973 y se le practicó foraminotomía S1 bilateral. Durante estas hospitalizaciones se le administró “Serepax”, “Fenergan,” “narcosil”, “atropia”, “grifalgina”, “plasil”, “beserol” y “dipirona”; leucograma practicado durante esta época fue normal.

Las posibles drogas relacionadas con el tipo de agranulocitosis que tuvo esta paciente son los derivados de la amidopirina (grifalgina, beserol y dipirona) o bien la ampicilina la cual fue descrita, como inductora de agranulocitosis por Graf y Tarlov en 1968 (5).

Evolución Clínica:

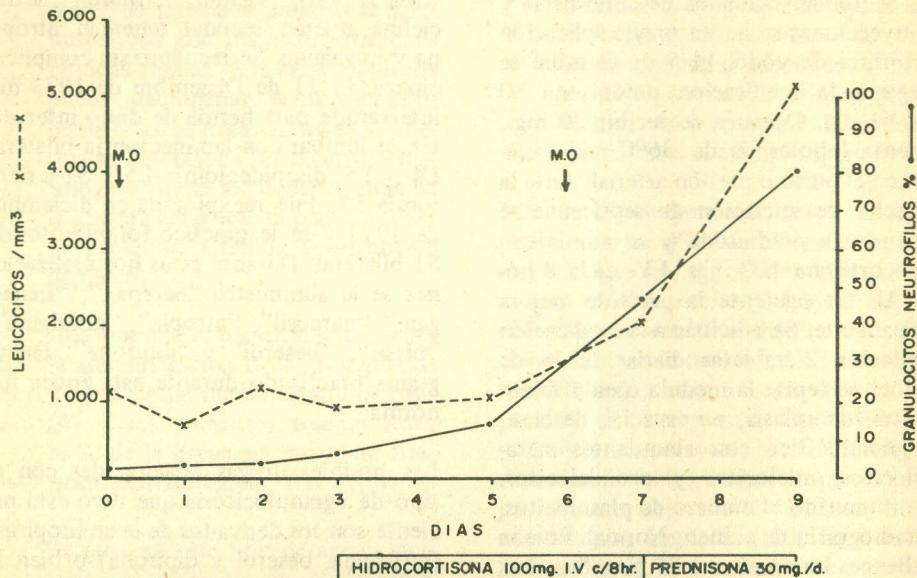
Con la supresión de la droga tóxica la mejoría se presenta usualmente en 7 a 10 días, hay casos en que puede tardar semanas o meses.

Con la recuperación se puede presentar leucocitosis marcada y aún reacción leucemoidea.

Diagnóstico:

El diagnóstico clínico debe comprobarse con el examen de sangre y la identificación de la agranulocitosis. Los métodos inmunológicos no son de ayuda práctica

EVOLUCION HEMATOLOGICA DE LA PACIENTE



para el diagnóstico. La prueba de las leucoaglutininas puede ser positiva transitoriamente en la fase aguda. Mientras no se demuestre lo contrario la agranulocitosis es secundaria a algún tóxico.

Diagnóstico Diferencial:

La diferenciación se hace con varias entidades: a) puede confundirse con anemia aplásica debida a tóxicos, pero en esta entidad el daño es progresivo y completo y se asocia a pancitopenia. b) la mononucleosis infecciosa (puede semejar la agranulocitosis), por presentar ulceraciones en la garganta, leucopenia y neutropenia, pero tiene otras características que ayudan a su diferenciación como son las poliadenopatías, la esplenomegalia, erupción (rash cutáneo), el compromiso hepático,

los mononucleares atípicos de la sangre periférica y las pruebas serológicas. c) leucemia aguda: Además de la agranulocitosis presenta cuadro hemorrágico, anemia, trombocitopenia, visceromegalia y células inmaduras en la sangre periférica y medula ósea. Cerca al 20o/o de los pacientes que presentan agranulocitosis realmente tienen leucemia o infiltración de la medula ósea. Cuando la agranulocitosis o neutropenia es subaguda o crónica deben considerarse otras entidades como la 1) neutropenia cíclica o periódica, 2) neutropenia esplénica primaria, 3) neutropenia hipoplásica crónica, 4) neutropenia crónica en niños, 5) agranulocitosis infantil hereditaria, 6) neutropenia congénita, 7) neutropenia neonatal transitoria, 8) neutropenia crónica benigna familiar.

Tratamiento:

Después del diagnóstico la medida terapéutica inicial más importante consiste en suspender la administración de drogas que pueden producir agranulocitosis. El paciente se debe proteger de infecciones con cuidado de enfermería y la aplicación cutánea de tintura de yodo antes de las punciones o inyecciones. Los antibióticos deben ser adecuadamente seleccionados prefiriendo los bactericidas como la penicilina, gentamicina y cefalotina. El empleo de corticoesteroides es controvertido, algunos creen que aceleran la regeneración medular, en especial en el tipo alérgico o inmunológico (6). Si se emplean, debe ser en pacientes protegidos adecuadamente con antibióticos. Debe hacerse tratamiento adecuado de las ulceraciones de la boca o de otros sitios. Se ha informado que los anabólicos son de utilidad terapéutica. Es importante el control adecuado de electrolitos y agua. No se ha comprobado que sea de utilidad la administración de sangre y multivitaminas. El trasplante de medula ósea es de interés experimental. Con la supresión del tóxico

y sin infección sobreagregada, la agranulocitosis cede espontáneamente en 7 a 10 días.

Pronóstico:

En 1920 la mortalidad por agranulocitosis debida a aminopirina era cerca del 90o/o. En el presente, la mortalidad se calcula en el 5o/o cuando es secundaria a aminopirina, 25o/o secundaria a clorpromazina y 30o/o cuando es debida a arsenicales o tiuracilo.

Es importante recordar que en la agranulocitosis de evolución lenta el diagnóstico se sospecha difícilmente, por lo cual la droga tóxica se continúa a pesar de la agranulocitosis. En cambio, en la agranulocitosis debida a amidopirinas el cuadro clínico es tan dramático que el diagnóstico es precoz al estudiar el paciente.

Las muertes, en su mayoría, se deben a que se continúa administrando el tóxico a pesar de la agranulocitosis y sus manifestaciones clínicas. Los antibióticos, esteroides o cualquier medida terapéutica es inútil si no se suspende el tóxico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hartl, P.W.: Drug induced agranulocytosis in: Blood disorders due to drugs and other agents. P. 147. Excerpta Médica. Amsterdam.1973.
- 2) Moeschlin, S.: Leukocyte autoantibodies. Acta Haemat. (Basel) 20: 176, 1958.
- 3) Ackroyd, J. F. and Rook, A.J.: Drug reactions in: Clinical aspects of immunology. pp. 448-496. Editors: P.G.H. Gell and R.R.A. Coombs Blackwell scientific Publications. Oxford 1963.
- 4) Pisciotta, A.V.: Agranulocytosis induced by certain phenothiazine derivatives. J. Amer. Med. Ass. 208: 1862, 1969.

- 5) Graf, M. and Tarlov, A.: Agranulocytosis with monohistiocytosis. Associated with ampicillin therapy. *Ann.Int.Med.* 69: 91, 1968.
- 6) Palva, I.P., Mustala, O.O. and Solokannel, S.J.: Drug-induced agranulocytosis. III response to corticosteroids. *Acta Med. Scand.* 192: 51-53, 1972.

CARACTERIZACION CLÍNICA DE LAS ARTRITIS AGUDAS
DEBIDAS A BACILOS GRAM NEGATIVOS.

Goldenberg D.L. y otros. Acute arthritis caused by gram negative bacille: a clinical characterization. (Caracterización clínica de las artritis agudas debidas a bacilos gram negativos.)
Medicine 53: 197, 1974.

Se analizaron detenidamente trece pacientes con artritis aguda por bacilos gram negativos; se los comparó con otros 19 casos previamente publicados; es una forma relativamente rara de artritis infecciosa. En casi todos los casos la infección fue monoarticular y pareció de origen hematógeno. El 26o/o de las articulaciones infectadas tenían un daño previo como artritis reumatoidea o enfermedad degenerativa. El líquido sinovial fue similar al de otras infecciones articulares bacterianas agudas. El 66o/o de los pacientes tenían una enfermedad básica debilitante (neoplasia, diabetes, etc.); el 68o/o tenían infección de otras partes del cuerpo por la misma bacteria cultivada de la articulación. Más de la mitad habían recibido recientemente terapia antibiótica o inmunosupresora.

El tratamiento dió resultados pobres. El 25o/o de los pacientes murieron. Fueron comunes la anquilosis, la osteomielitis y la contractura; sólo en el 21o/o de los sobrevivientes se produjo recuperación completa de la articulación. De modo que el pronóstico de los pacientes con infección articular aguda por bacilos gram negativos es mucho más malo que el de los individuos cuya artritis se debe a Estafilococo, Estreptococo o Neumococo.

Palabras claves:

Artritis
Bacilos gram negativos

INFECCION ANAEROBIA DE LOS SENOS PARANASALES

Frederick J. y Braude A.I. Anaerobic infection of the paranasal sinuses. (Infección anaerobia de los senos paranasales).

New Engl. J. Med. 290: 135, 1974.

Se tomaron, asépticamente 83 muestras de senos paranasales crónicamente infectados; las muestras fueron obtenidas durante procesos quirúrgicos que evitan la contaminación nasal (frontoetmoidectomía externa o antrotomía radical por la fosa canina); en 28 de las 83 muestras se obtuvo un crecimiento masivo de bacterias anaerobias en cultivo puro.

Este hallazgo indica, por las circunstancias en que se obtuvieron las muestras, que las bacterias anaerobias son una causa importante de sinusitis crónica.

Palabras Claves:

Sinusitis

Anaerobios

CLINDAMICINA EN INFECCIONES ANAEROBIAS PURAS Y MIXTAS

Gorbach S.L. y Thadepalli H. Clindamycin in pure and mixed anaerobic infections. (Clindamicina en infecciones anaerobias puras y mixtas). Arch. Int. Med. 134:87, 1974.

A 22 pacientes severamente enfermos por infecciones anaerobias se les administró, como única droga, fosfato de clindamicina. Diez pacientes tenían solamente anaerobios en infecciones de espacios cerrados y todos respondieron satisfactoriamente a la terapia pero uno desarrolló una super-infección con *Pseudomonas* dos semanas después. Doce pacientes tenían abscesos intraabdominales o pélvicos que contenían flora mixta aerobia y anaerobia; en promedio cada paciente tenía dos aerobios y tres anaerobios. Estos doce individuos no habían respondido a antibioterapia previa. Todos respondieron satisfactoriamente a la clindamicina. Aunque los aerobios persistieron después del tratamiento, los anaerobios no pudieron ya cultivarse. Se concluye que la clindamicina es excelente para tratar infecciones anaerobias y que, en las infecciones abdominales mixtas de aerobios--anaerobios, estos últimos juegan un papel decisivo.

Palabras claves:

Anaerobios

Clindamicina

ESTUDIO CONTROLADO DE LA PROFILAXIA PENICILINICA

CONTRA EL IMPETIGO ESTREPTOCOCCICO

Ferri P. y otros. A controlled study of Penicillin prophylaxis against streptococcal impetigo. (Estudio controlado de la profilaxia penicilínica contra el impétigo estreptocócico). *J.Infect. Dis.* 129: 429, 1974.

En 78 niños de 18 familias, con historia de enfermedad cutánea estreptocócica, se estudió con un diseño de doble ciego cruzado, la profilaxia con penicilina benzatínica. Durante el período de seguimiento de 6 semanas después de la terapia penicilínica se redujeron significativamente la prevalencia y la incidencia de lesiones cutáneas. Aunque la duración de la protección varió el mínimo fue 4 semanas. Las lesiones cutáneas eran más prevalentes en niños más pequeños independientemente del tipo de inyección dada. Después de la administración de penicilina se hallaron *Streptococos* del grupo A más frecuentemente en la piel normal que en las lesiones cutáneas. En los niños alérgicos a la penicilina y que por ello no la recibieron, no se notó protección indirecta por la profilaxia dada a otros miembros de sus familias.

Palabras claves:

Impétigo

Estreptococo

Penicilina

Profilaxia

INFECCION URINARIA SINTOMATICA EN NIÑOS CAUSADA

POR ESTAFILOCOCO, COAGULASA NEGATIVA

Hermansson G. y otros. Coagulase negative Staphylococci as a cause of symptomatic urinary infections in children. (Infección urinaria sintomática en niños causada por *Estafilococo*, coagulasa negativa). *J. Pediat.* 84: 807, 1974.

Se admitieron 525 niños por infección sintomática inicial del tracto urinario. Quince de ellos dieron un urocultivo puro de *Estafilococo*, coagulasa negativa. Los recuentos de colonias por c.c. fueron de 50.000 (un caso), 100.000 a 1.000.000 (cuatro casos) y más de 1.000.000 (10 casos). Todos tenían leucocituria significativa, 11 tenían hematuria, y 12 tenían dolores lumbar o abdominal. Se estudió la capacidad de concentración renal en 11 pacientes y todos la tenían disminuída lo cual sugiere compromiso renal. De las 15 infecciones urinarias por *Estafilococo* coagulasa negativa 13 ocurrieron en el grupo de 32 niños mayores de 11 años y sólo 2 en los 493 menores de tal edad.

Palabras Claves:

Infección urinaria

Estafilococo coagulasa negativa

REVISION DE 201 CASOS DE TUBERCULOSIS COMO COMPLICACION DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS

Kaplan M.H. y otros. Tuberculosis complicating neoplastic disease. A. review of 201 cases) Revisión de 201 casos de tuberculosis como complicación de enfermedades neoplásicas). *Cancer* 33: 850, 1974.

Se revisaron las historias de 201 individuos que desarrollaron tuberculosis activa como complicación de una neoplasia (1950-1971). Hubo 44 pacientes con cáncer pulmonar, 45 con cáncer de cabeza y cuello, 28 con carcinoma mamario, 29 con trastornos linfoproliferativos, 20 carcinomas ginecológicos, 7 leucémicos, 9 con cáncer del estómago y 19 con otras neoplasias. La prevalencia de tuberculosis era variable según el tipo de neoplasia; así (tasa por 10.000 pacientes en riesgo):

Cáncer del pulmón: 92
Sarcoma de células reticulares: 78
Linfosarcoma: 88
Enfermedad de Hodgkin: 96
Cáncer de cabeza o cuello: 51
Cáncer del estómago: 55
Leucemia linfoide aguda: 37
Leucemia mieloide aguda: 28

En los cánceres de pulmón, cabeza y cuello la tuberculosis ocurrió cuando la neoplasia apareció por primera vez; en cambio en los trastornos linfoproliferativos y en el cáncer mamario la tuberculosis se desarrolló después de instaurar terapia antineoplásica, fue más severa y dió alta mortalidad.

Los pacientes tratados con corticoesteroides también tuvieron una infección más severa.

La mortalidad por tuberculosis fue de 48o/o en los pacientes con trastornos linfoproliferativos (en contraste con 17o/o en el grupo total).

Se hace énfasis en la necesidad de un diagnóstico y un tratamiento precoz.

Palabras Claves:

Neoplasia
Tuberculosis

ETIOLOGIA Y CARACTERISTICAS DE LAS NEUMONIAS

EN UN HOSPITAL MUNICIPAL

Dorff G.J. et al. Etiologies and characteristic features of pneumonias in a municipal hospital. (Etiología y características de las neumonías en un hospital municipal). Am.J.Med. Sci. 266: 349, 1973.

Se estudiaron, prospectivamente, las etiologías y características de las neumonías en un hospital general entre octubre de 1969 y marzo de 1970. Se incluyeron 148 pacientes que no habían recibido previamente antibióticos. El germen más frecuente fue el *Diplococcus pneumoniae* (53,0o/o); se detectó bacteremia en el 21,6o/o de estas neumonías neumocócicas. Se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con neumonías neumocócica según que tuvieran o no bacteremia: los primeros tenían: mayor tasa de mortalidad (35,0o/o vs. 13,0o/o), más días de fiebre antes de la admisión (4,1 vs. 2,2), más frecuencia de shock (23,0o/o vs. 4,8o/o) y de compromiso lobar (88,2o/o vs. 52,0o/o).

Además del *Diplococcus Pneumoniae* se detectaron otros agentes etiológicos, a saber: *Staphylococcus aureus* (7,0o/o); bacilos gram negativos entéricos (9,5o/o); Bacteroides (2,0o/o), *Haemophilus influenzae* (2,5o/o), *Influenza A* (5,0) y *Mycoplasma pneumoniae* (4,0o/o); en el restante 17,0o/o de los pacientes no se pudo determinar la etiología.

Los pacientes con neumonías atribuibles a bacilos gram negativos eran significativamente más ancianos y tenían más alta tasa de mortalidad que aquéllos cuya enfermedad se debía a otros agentes etiológicos.

Palabras claves

Etiología

Neumonía

Hospital Municipal

BACTERIAS INTESTINALES ENTEROTOXIGENICAS EN EL SPRUE TROPICAL

Klipstein F.A. et a. Enterotoxigenic intestinal bacteria in tropical sprue. (Bacterias intestinales enterotoxigénicas en el Sprue Tropical). Ann. Int. Med. 79: 632, 1973.

Se hicieron cultivos de aspirados yeyunales, pre y postprandiales, de 11 pacientes con Sprue Tropical, de 4 norteamericanos sanos y como controles, de 9 Portorriqueños, dos de los cuales tenían diarrea. Se halló crecimiento bacteriano en 10 de los 11 pacientes de sprue, en 2 de los 4 Norteamericanos sanos y en 7 de los 9 Portorriqueños. Los recuentos de colonias de los pacientes con sprue eran significativamente más altos y constaban principalmente de coliformes (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter Cloacae* y *Escherichia coli*); los dos portorriqueños con diarrea también tenían coliformes.

Cepas representativas de los coliformes aislados de todos los pacientes con Sprue producen una enterotoxina que evocaba la secreción de líquidos en el modelo del asa ileal del conejo; el principal producto de fermentación de estos coliformes, el etanol, estaba presente en el aspirado de 8 de los 9 pacientes probados.

La flora yeyunal de los Portorriqueños asintomáticos y de los Norteamericanos constaba de gram positivos y de anaerobios y ninguno de estos individuos tenían etanol en el aspirado.

Estas observaciones sugieren que el Sprue Tropical está relacionado con la persistencia de bacterias coliformes enterotoxígenas después de un episodio de gastroenteritis aguda; la elaboración, por estos gérmenes, de sustancias tóxicas contribuye al desarrollo de las anomalías de la estructura y la función intestinales.

Ello explica la pronta mejoría que se observa al administrar antibioterapia que reduzca o erradique los coliformes del intestino delgado.

Palabras Claves:

Sprue
Enterobacterias
Enterotoxina

LINFOCITOS B EN LA LEPROMATOSA

Gajl—Peczalska K.J. et al. B.Lymphocytes in lepromatous leprosy. (Linfocitos B en la lepra lepromatosa). New Engl. J. Med. 288: 1033, 1973.

Se hicieron recuentos de linfocitos B en la sangre periférica de nueve pacientes con lepra lepromatosa usando una técnica inmunofluorescente. Siete de los pacientes estaban en una fase activa de la enfermedad y en 5 de ellos la proporción, y los recuentos absolutos, de linfocitos B eran muy altos (60 a 850/o). Los otros dos casos activos tenían porcentajes normales de linfocitos B ($28,7 \pm 6,9$); uno de estos había revertido recientemente a la forma tuberculoide. En los dos restantes individuos la lepra lepromatosa estaba, desde el punto de vista clínico, aparentemente inactiva; ello como resultado de un tratamiento efectivo con sulfonas. No obstante, los dos seguían teniendo números elevados de linfocitos B.

El alto número de linfocitos B puede representar una supercompensación o un estímulo de las células B cuando la población de células T y sus funciones son deficientes.

Palabras claves:

Lepra lepromatosa
Linfocitos B

CALENDARIO DE VACUNACION

Vacunas	Edad óptima de aplicación	Revacunaciones	Vía aplicación	Contraindicaciones	Complicaciones
B.C.G.	Nacimiento	Cada 15 años	Intradérmica	Inmunodeficiencias (1)	Becegeitis Impétigo (2)
Polio oral. Trivalente.	1a.dosis - 2 meses 2a.dosis 4 meses 3a.dosis 6 meses	1a.: 18 meses 2a.: 4-6 años 3a.: En época de epidemia.	Oral	Enfermedad febril aguda 1o.trimestre embarazo. Inmunodeficiencias	Parálisis Rara.
Triple D.P.T.	1a.dosis. 2 meses 2a.dosis. 4 meses 3a.dosis. 6 meses	1a.: 18 meses 2a.: 4-6 años Tétanos } cada Difteria } 10 años.	I.M.Profunda (Importante: rotar músculos	Enfermedad febril aguda Niños con enfermedades del S,N.C.	Convulsiones Abscesos.
Sarampión (3)	9 - 12 meses En general de 9 meses - 5 años.	-	Subcutánea	Embarazo Inmunodeficiencias	Encefalitis
Roseola (4)	12 meses-12 años Adolescentes.Parturientas.Mujeres maduras.Evitar gestación durante 3 meses.	-	Subcutánea	Embarazo Inmunodeficiencias (1)	Encefalitis Artritis
Paperas (5)	12 meses- 12 años Preescolares.	-	Subcutánea	Inmunodeficiencias	No conocidas
Viruela	12 meses. 24 meses A cualquier edad en época de epidemia.	c/5 años c/3 años	Intraepidérmica por multipresión	1o.trimestre embarazo. Eczemas. Inmunodeficiencias. (1)	Vaccinia.Vacuna progresiva.Eczema vaccinatum. Encefalitis.Impétigo.

- 1 Inmunodeficiencias celulares congénitas, adquiridas o iatrogénicas. En este tipo de inmunodeficiencias está contraindicada la aplicación de vacunas vivas atenuadas (replicativas).
- 2 En realidad estas complicaciones son raras cuando se emplean un buen producto y una buena técnica.
- 3 Confiere una inmunidad bastante duradera, al parecer por toda la vida. Protege en el 95 al 100o/o contra la enfermedad natural. Es aconsejable hasta donde sea posible hacer aplicación previa de la tuberculina.
- 4 La eficacia y la duración de la vacuna de la roseola no está aún bien determinada. Más del 96o/o de las personas que reciben la vacuna desarrollan anticuerpos séricos y exposiciones al virus poco tiempo después de la vacunación han demostrado protección contra la infección. Sin embargo se ha informado de reinfecciones con el virus de la roseola en individuos previamente inmunizados.
- 5 Con esta vacuna viva atenuada se ha encontrado que se producen anticuerpos en el 98o/o de las personas susceptibles que han sido vacunadas. Después de seis años de su introducción en el esquema de vacunaciones no ha habido informes de la pérdida de protección de aquellos individuos que han sido inmunizados.
- 3-4-5 Estudios recientes han demostrado que no hay interferencia en la respuesta inmunológica y que por el contrario se potencializan sus efectos cuando se aplican dos o más vacunas preparadas con virus vivos atenuados. Por esta razón la Academia Norteamericana de Pediatría recomienda su uso, puesto que se facilitan, se hacen más baratos y más cómodos los programas de vacunación.

DR. RODRIGO SOLORZANO S.

DRA. DIANA G. DE OLARTE.

CARTAS AL EDITOR

CALI, Octubre 21 de 1974

Señor Doctor
ALBERTO RESTREPO M.
EDITOR DE ANTIOQUIA MEDICA
APARTADO AEREO No. 52278
MEDELLIN

Apreciado Doctor:

Tengo el gusto de informar a usted que el pasado 11 y 12 de Octubre se realizó en Cali, el I ENCUENTRO NACIONAL DE DIRECTORES DE HOSPITALES PSIQUIATRICOS, al cual concurrieron 12 Directores de QUINCE Instituciones Psiquiátricas Oficiales y Mixtas del País.

Los objetivos de este I ENCUENTRO fueron:

1. Estudiar una serie de índices, síntomas de nuestros problemas de Salud Mental.
2. Analizar algunos factores (Presupuesto, Personal, dotación, etc.) que dificultan un óptimo funcionamiento de los Hospitales Psiquiátricos y una mayor cobertura en el Campo Asistencial.
3. Recomendar al Gobierno medidas que permitan mejorar nuestra mala situación hospitalaria.

Resultados del ENCUENTRO fueron la creación de la "ASOCIACION COLOMBIANA DE DIRECTORES DE HOSPITALES PSIQUIATRICOS" y las siguientes recomendaciones que enviamos al Sr. Ministro de Salud Pública Dr. Haroldo Calvo Nuñez.

1. Establecer un INCREMENTO justo en los auxilios nacionales y Departamentales que se destinen a Hospitales Psiquiátricos.

2. Disponer que de los recursos que periódicamente obtiene el FONDO NACIONAL HOSPITALARIO se hagan apropiaciones sistemáticas tendientes a solucionar las urgentes necesidades de construcción, remodelación o dotación de los diferentes hospitales psiquiátricos del país.
3. Insistir a nivel de los Servicios Seccionales de Salud en la importancia de la atención al DAÑO MENTAL y en su rehabilitación, apropiando auxilios que permitan financiar actividades de mayor cobertura de pacientes mentales, (Hospitales diurnos, talleres protegidos, equipos de salud mental, etc.).
4. Fortalecer la División de Salud Mental del Ministerio de Salud Pública, con la creación de Servicios de Salud Mental en los Departamentos donde existen hospitales psiquiátricos para establecer un sistema coordinado de atención a las necesidades y problemas de la Salud Mental en el país.
5. Establecer programas de entrenamiento para personal paramédico en Salud Mental.
6. Organizar un FONDO DE BECAS para financiar entrenamiento de personal médico y paramédico en Salud Mental.
7. Patrocinar el desarrollo de programas de educación continuada y actualización para personal médico y paramédico en el campo de la Salud Mental.
8. Desarrollar programas cooperativos de investigación tendientes a la búsqueda de soluciones a los problemas de Salud Mental.
9. Promover la creación de Asociaciones pro Salud Mental.

Sin otro particular me es muy grato suscribirme de usted,

Cordialmente,

DR. EDUARDO LOURIDO CACERES
Director General

ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN

Dirección: Facultad de Medicina 2o. Piso - Apartado Aéreo - 52278 - Tel. 42 90 91

DIGNATARIOS PARA EL PRESENTE AÑO DE 1975

Presidente:	Dr. Alberto Echavarría Restrepo
Vicepresidente:	Dr. Mario Robledo Villegas
Secretario General:	Dr. Rodrigo Londoño Londoño
Secretario de Actas:	Dr. Marcos Restrepo Isaza
Tesorero:	Dr. Iván Molina Vélez

MIEMBROS DE NUMERO

Dr. Héctor Abad Gómez	Dr. Humberto Martínez U.
Dr. Juan C. Aguilar A.	Dr. Darío Mesa Upegui
Dr. Rodrigo Angel Mejía	Dr. Iván Molina Vélez
Dr. Luis Germán Arbeláez M.	Dr. Javier Molina López
Dr. Carlos Barrera Posada	Dr. Alfredo Naranjo Villegas
Dr. Jaime Borrero R.	Dra. Leni Oberndorfer
Dr. Gustavo Calle Uribe	Dr. Sigifredo Palacio R.
Dr. Ramón Córdoba P.	Dr. Arturo Pineda Giraldo
Dr. Oscar Duque Hernández	Dr. Hernando Posada G.
Dr. Alberto Echavarría R.	Dr. Marco A. Ramírez Z.
Dr. Antonio Escobar E.	Dr. Alberto Restrepo M.
Dr. Rafael Elejalde S.	Dr. Gonzalo Restrepo A.
Dr. Jorge Franco Vélez	Dr. Jorge Restrepo Molina
Dr. José J. Gómez Botero	Dr. Marcos Restrepo Isaza
Dr. Absalón Guzmán A.	Dr. Carlos Restrepo Acevedo
Dr. Iván Jiménez R.	Dr. Alberto Robledo Clavijo
Dr. Guillermo Latorre R.	Dr. Mario Robledo Villegas
Dr. Rodrigo Londoño L.	Dr. Juvenal Rodas Botero
Dr. Antonio Lopera M.	Dr. Jaime Tobón Arbeláez
Dr. José Hernán López T.	Dr. Alvaro Toro Mejía
Dr. Gabriel Marín Giraldo	Dr. Pedro Turo Gélis
Dra. Lucía Márquez de Gómez	Dr. J. Iván Vargas Gómez
	Dr. Juan Pedro Velásquez B.

MIEMBROS CORRESPONDIENTES RESIDENTES

Dr. César Bravo R.	Dr. Jorge Iván Hincapié N.
Dr. Jairo Bustamante B.	Dr. José H. Peñaloza R.
Dr. Augusto Estrada E.	Dr. Hernani Santamaría O.
Dr. Hugo Giraldo M.	Dr. Hernán Vélez Atehortúa
Dr. Oscar Lema T.	Dr. Alberto Villegas H.
Dr. Fernando Londoño P.	

MIEMBROS ASOCIADOS

Dr. Eduardo Abad Mesa	Dr. Roberto Gaviria Toro
Dr. Jaime Botero Uribe	Dr. César Augusto Giraldo
Dr. Juan B. Castrillón Holguín	Dr. Francisco Henao Machado
	Dr. Luis Carlos Ochoa O.

MIEMBROS HONORARIOS RESIDENTES

Dr. Oriol Arango Mejía	Dr. Antonio Osorio Isaza
Dr. Marco A. Barrientos Moreno	Dr. Juan B. Pérez Cadavid
Dr. Gonzalo Botero Díaz	Dr. Hernán Pérez Restrepo
Dr. Ernesto Bustamante Zuleta	Dr. Agustín Piedrahíta Restrepo
Dr. Alberto Gómez Arango	Dr. Tomás Quevedo Gómez
Dr. Miguel Guzmán Arroyave	Dr. Alberto Saldarriaga Vélez
Dr. Jorge Henao Echavarría	Dr. Carlos Sanín Aguirre
Dr. Gustavo Isaza Mejía	Dr. Darío Sierra Londoño
Dr. Miguel Martínez Echeverri	Dr. Eduardo Vasco Gutiérrez
Dr. Benjamín Mejía Cálad	Dr. Ignacio Vélez Escobar
Dr. Luis Carlos Montoya R.	Dr. Hernando Villegas Ramírez
Dr. Miguel Múnera Palacio	Dr. Francisco Restrepo M.

MIEMBROS HONORARIOS AUSENTES

Dr.	Gonzalo Reyes G. (Bogotá)	Dr.	Carlos Andrade Marín (Ecuador)
"	Miguel A. Rueda (Bogotá)	"	Alfonso Asenjo (Chile)
"	Jorge Cavellier (Bogotá)	"	Héctor Orrego Puelma (Chile)
"	Héctor Pedraza (Bogotá)	"	George H. Humphreys II (U.S.A.)
"	Gonzalo Esguerra G. (Bogotá)	"	Mc. Koen Catell (U.S.A.)
"	Jorge Camacho Gamba (Bogotá)	"	Rafael Domínguez (U.S.A.)
"	Guillermo Uribe Cualla (Bogotá)	"	Carney Landis (U.S.A.)
"	Ernesto Osorno Mesa (Bogotá)	"	Salvatore P. Lucía (U.S.A.)
"	Augusto Gast Galvis (Bogotá)	"	Donovan J. Mc. Cune (U.S.A.)
"	Luis Patiño Camargo (Bogotá)	"	Perry P. Volppito (U.S.A.)
"	Guillermo Muñoz Rivas (Bogotá)	"	Juan Miguel Herrera (Panamá)
"	Amador Neghme (Chile)	"	Ovidio García Rosell (Perú)
"	Napoleón Franco Pareja (Cartagena)	"	Francisco Villa G. (Lima-Perú)
"	Próspero Villanueva (Cartagena)	"	Juan Bautista Lastrol (Lima-Perú)
"	Alfonso Orozco (Cali)	"	Esteban C. Rocca (Perú)
"	Edmundo Murray (Argentina)	"	Isaac Costero (México)
"	Raúl F. Vacarezza (Argentina)	"	Román Arana Iñiguez (Uruguay)
"	Rafael J. Babbini (Argentina)	"	Wolfgang Krestchmer P. (Alemania)
"	Florencio Escardó (Argentina)	"	Paul Harvier (París)
"	Heráclides de Sauza A. (Brasil)	"	Guillaume Valette (París)
"	Elyseu Paglioli (Brasil)	"	Joseph Logre (París)
"	Gonzalo R. Lafora (España)	"	Richard Klein (París)
"	R. Lorente de Nó (España)	"	Antoine Remond (París)
"	Ramón Martínez Pérez (España)	"	Edward C. Rosenow (U.S.A.)
"	Juan Mariano Gorrioz (España)	"	Jorge Boshell Manrique (Panamá)
Dr.	J. R. Punchol (España)	"	Fred L. Soper (U.S.A.)
"	J. L. Arteta (España)	"	J. Austin Kerr (U.S.A.)

MIEMBROS CORRESPONDIENTES AUSENTES

Dr.	Eduardo Cubides Pardo (Bogotá)	Dr.	Uriel Estrada C. (Cali)
"	Jorge Llinás Olarte (Bogotá)	"	Vicente Santí Montagut (España)
"	Kalman Mezey (Bogotá)	"	Manuel José Silva (Bogotá)
"	Hernando Anzola Cubides (Bogotá)	"	Francisco Vernaza (Bogotá)
"	Manuel José Baena (Barranquilla)	"	Antonio M. Barriga Villalba (Bogotá)
"	Jesús Bernal Jiménez (Bogotá)	"	Gilberto Rueda Pérez (Bogotá)
"	Hernando Latorre (Bogotá)	"	Juan Pablo Llinás (Bogotá)
"	Carlos Márquez V. (Bogotá)	"	Santiago Triana Cortes (Bogotá)
"	Jorge Castro Duque (Bogotá)	"	César Augusto Pantoja (Bogotá)
"	José J. Escobar (Cali)	"	Julio Araújo Cuellar (Bogotá)
"	Raúl Villalobos Rojas (Barranquilla)	"	Guillermo Rueda Montaña (Bogotá)
"	Hernando Duque Maya (Salamina)	"	Guillermo Nieto Cano (Bogotá)
"	Abelardo Arango (Manizales)	"	Hernando Grott (Bogotá)
"	Alfonso Tribín P. (Bogotá)	"	Mario Gaitán Yanguas (Bogotá)
"	Daniel Gutiérrez (Manizales)	"	José Velásquez Q. (Bogotá)
"	Max Olaya R. (Bucaramanga)	"	Laurentino Muñoz (Bogotá)
"	Luis F. Osorio Gil (Manizales)	"	Jorge Cavellier Gaviria (Bogotá)
"	Manuel Abello Fálquez (Barranquilla)	"	Joaquín Grillo (Bogotá)
"	David Castro Senior (Barranquilla)	"	Alberto Cárdenas Escovar (Bogotá)
"	Eusebio Vargas Vélez (Cartagena)	"	Alfredo Artunduaga (Bogotá)
"	Guillermo Echeverri (Pereira)	"	Hernando Ordóñez (Bogotá)
"	Bernardo Mejía Jaramillo (Pereira)	"	Pablo Gómez Martínez (Bogotá)
"	Raúl Pinto Fuentes (Uruguay)	"	Francisco Infante (Bogotá)
"	Luis Magnani (Uruguay)	"	Juan Antonio Gómez (Bogotá)
"	Cleopatra Epifanio (Uruguay)	"	Jorge García Gómez (Bogotá)
"	Abelardo Rodríguez (Uruguay)	"	Fernando Serpa Flórez (Bogotá)
"	Aristeo Piaggio (Uruguay)	"	Rafael Carrizosa Argáez (Bogotá)
"	Amadeo Vicente Mastelari (Panamá)	"	Alberto Albornoza Plata (Bogotá)
"	Wenceslao Nowak (Ecuador)	"	Valefín Malagón Castro (Bogotá)
"	José Botella Ilusia (España)	"	Alfonso Tribín Piedrahíta (Bogotá)
"		"	Adolfo de Francisco Zea (Bogotá)
"		"	Jorge Lega Siccar (Cali)
"		"	Roso Alfredo Cala (Bucaramanga)