

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 20 Nros. 9 y 10 — 1970 — 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 N° 000957 del Ministerio de Gobierno. Tarifa Postal reducida, licencia N° 28 de la Administración Postal Nacional.

Dr. Jorge Restrepo Molina.
Decano Facultad de Medicina de la
U. de A.

Dr. Luis Germán Arbeláez M.
Presidente de la Academia

EDITOR :

Alberto Robledo Clavijo

CONSEJO DE REDACCION:

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

Dr. Mario Robledo V.
Dr. David Botero R.
Srta. Melva Aristizábal
Dr. Juan Antonio Montoya O.
Dr. Alfredo Naranjo V

CONTENIDO

Veinte años de ANTIOQUIA MEDICA	569
Estudio de Brucelosis en Manipuladores de Carne comparado con un grupo de población general en Antioquia. - Dres. Marcos Restrepo I., César Bravo R., Luciano Vélez A., Germán Bello G., Gabriel J. Noreña, Pedro Mariaka C.	571
Diagnóstico In Vivo de la Rabia Humana por Inmunofluorescencia en Córnea. - Dres. José H. López T., Josué Alvarez B., Jorge L. Gil E., con la colaboración técnica de la Srta. Caridad Ceballos G.	577
Crisoterapia en la Artritis Reumatoidea - Dr. Pérez Starusta B.	583
Neumopatías agudas bacterianas en niños. Estudio clínico, etiológico y radiológico. - Dres. Diana García de Olarte, Hugo Trujillo S., Alvaro Uribe P., Srta. Nancy Agudelo O.	595
Uso de la combinación Hetacilina-Dicloxacilina en el tratamiento de las Neumopatías Bacterianas Agudas de los niños. - Dres. Hugo Trujillo S., Diana García de Olarte, Alvaro Uribe P., Srta. Nancy Agudelo O.	613
INDICE DEL VOLUMEN XX.	623
Indice de Autores	625
Indice de Materias	633

VEINTE AÑOS DE ANTIOQUIA MEDICA

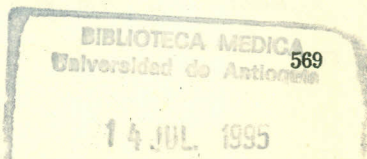
Hace veinte años la Academia de Medicina de Medellín, quien desde 1.887 venía publicando sus "Anales de la Academia" y la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia que publicaba el "Boletín Clínico", decidieron por común acuerdo refundir las dos publicaciones en una sola, llamada ANTIOQUIA MEDICA, que continuara la tradición de cultura científica de las dos anteriores.

Desde entonces esta Revista ha salido a la luz pública regularmente y seguido fiel a los propósitos de sus antecesores. A pesar de la difícil labor editorial pero contando siempre con la asistencia generosa de la Universidad de Antioquia, nuestra publicación ha podido colocarse en un lugar cimero dentro de las de su género en Colombia y en América Latina; siguiendo estrictamente las normas que sobre publicaciones científicas ha impartido la Unesco, la Revista ha dejado de ser una crónica parroquial para convertirse en el mensajero de las inquietudes científicas de los médicos Antioqueños y Colombianos.

La celebración del Vigésimo Aniversario, que hemos querido retardar hasta completar el volumen veinte, nos encuentra en un momento difícil, desde el punto de vista económico, pues a la elevación de los precios en los servicios postales, se suma la escasa colaboración de las Casas Farmacéuticas que prefieren atender con su propaganda a revistas de tipo comercial y pseudocientífico. Esta política que en otras ocasiones les hemos criticado no ha sido modificada y antes por el contrario se ha afirmado, colocando así en una difícil situación a las publicaciones exclusivamente técnicas.

No obstante lo anterior, es el propósito de la Academia de Medicina de Medellín y de la Facultad de la Universidad de Antioquia, que ANTIOQUIA MEDICA continúe adelante y su Editor y el Consejo de Redacción están dispuestos a proseguir su ardua tarea con la certeza de que están sirviendo eficazmente los intereses y anhelos de los Médicos Colombianos.

A. R. C.



**ESTUDIO DE BRUCELLOSIS EN MANIPULADORES DE CARNE
COMPARADO CON UN GRUPO DE POBLACION GENERAL
EN ANTIOQUIA**

Dr. Marcos Restrepo I. *
Dr. César Bravo R. **
Dr. Luciano Vélez A. ***
Dr. Germán Bello G. ***
Dr. Gabriel J. Noreña ***
Dr. Pedro Mariaka C. ***

INTRODUCCION

Una de las zoonosis más importantes por su doble condición de afectar la salud del hombre y la economía ganadera, es la Brucelosis, enfermedad producida por una infección bacteriana en los animales domésticos. Mencionada desde Hipócrates, fue descrita con gran detalle por Matston quien personalmente la padeció en 1863 (1); David Bruce en 1886 aisló el agente causal (1).

En Colombia la historia de la Brucelosis se inició en 1927 cuando César Uribe Piedarhíta informó el primer caso en un feto bovino de la Sabana de Bogotá, en animales que habían sido importantes varios meses antes (2).

* Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

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

*** Escuela de Salud Pública. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

En la revisión bibliográfica sobre el tema en Colombia, Rojas y Restrepo (3), en 1962 anotan los estudios sobre Brucellosis publicados hasta la fecha, como son los de Patiño-Solano, en 1933 quien practicó numerosas aglutinaciones tanto en ganado vacuno como en el personal dedicado al manejo de esos animales y encontró 0.35% de reacciones positivas en el grupo humano. Abondano Herrero estudiando leche de diferentes expendios de Bogotá, encontró una positividad del 47.12%. En la misma época Cleves Ortiz practicó seroaglutinaciones a 58 obreros del matadero de Bogotá y encontró positivos a un 30.5%. Escobar, 1947 (4) realizó varias observaciones en numerosas personas con cuadros febriles y su relación con la ocupación; en su estudio informa que el 1.02% del grupo total presentaba aglutinación positiva y logró el aislamiento por hemocultivos de algunas cepas de *Brucella*, entre ellas las primeras de *B. suis* encontradas en el país.

Patiño Camargo y Soriano en 1952 (5) analizaron un informe del Comité Colombiano de Brucellosis donde se estudiaron 1.743 personas en doce Departamentos del país; este grupo estuvo constituido por personas relacionadas con el manejo de carnes y de ganado y se le encontró un 4.6% de reacciones de aglutinación positivas. Antioquia no fue incluido en este estudio por el Comité. En general este Departamento no ha sido lo suficientemente estudiado para Brucellosis y poco se conoce sobre su distribución geográfica, su incidencia y prevalencia. En 1946 Calle y Ochoa (6) estudiaron 407 manipuladores de carne y encontraron 31 (7.6%) con aglutinación positiva. En 1962 Rojas y Restrepo (3) publican 9 casos clínicos de Brucellosis logrando aislar la bacteria en 3 de ellos. Más recientemente, el estado de la Brucellosis en esta zona del país nos lo da el Instituto Zooprofiláctico de Medellín (7) donde se registra una positividad del 5.6% en 56.830 muestras de sangre de ganado bovino examinados con la reacción de aglutinación entre 1958 y 1962; además se encontró un 9.6% de positivas en 1.511 muestras de porcinos. En otro informe del mismo Instituto de Medellín, al estudiar 22.834 muestras de sangre de bovinos, enviados de diferentes municipios de Antioquia, desde Enero de 1966 hasta Julio de 1968, y con la misma técnica empleada en el grupo anterior, resultaron positivos 1.471, es decir el 6.4%. Estas cifras concuerdan con la tasa estimada para Brucellosis en ganado bovino de Latinoamérica, que es de 8.9%, según Szyfres y col. (8).

En 1965 se estudiaron serológicamente 1.194 matarifes y carneceros de diferentes Municipios de Antioquia (9), encontrando positivos el

3.0%. El presente estudio pretende suministrar datos que contribuyan al mejor conocimiento de esta entidad en el personal expuesto a la infección y sirva para programas de prevención en nuestro medio.

MATERIALES Y METODOS

Se tomaron dos grupos de personas; el primero constituido por 304 manipuladores de carne en los mataderos de los Municipios de Medellín, Caldas, Copacabana, Bello, Barbosa, Santa Bárbara, Envigado e Itagüí; todos están situados en la misma zona geográfica. El segundo grupo conformado por población general de donantes al Banco de Sangre del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, procedentes de los mismos municipios. La población examinada en el primer grupo está detallada en el Cuadro N° 1. La población general de donantes de sangre fue de 146 personas, grupo que sirvió de control.

C U A D R O N° 1

POBLACION EXAMINADA

Localidad	Total de manipuladores existentes en los Mataderos	Total	%
Medellín	190	167	87.8
Caldas	25	25	100.0
Copacabana	14	14	100.0
Bello	27	27	100.0
Barbosa	24	24	100.0
Santa Bárbara	22	22	100.0
Envigado	15	15	100.0
Itagüí	10	10	100.0
TOTAL	327	304	92.0

A cada uno de los individuos del estudio se les tomó una muestra de sangre, por punción venosa con aguja de Petroff, en tubo de ensayo estéril y sin anticoagulante. El suero obtenido por centrifugación se probó frente al antígeno internacional de Brucellas preparado por el Centro Panamericano de Zoonosis (Argentina). La técnica empleada fue la seroaglutinación en placa con lectura macroscópica. Las diluciones se iniciaron con el suero al 1/20 y se siguieron seriadamente de 2 en 2 hasta determinar el título correspondiente dado por la dilución que presen-

tara una reacción de aglutinación de dos cruces. Se consideró positivo al suero con un título de 1/80 en adelante y sospechoso con un título de 1/40. A los pacientes que resultaron sospechosos y positivos se les citó para hacerles interrogatorio orientado hacia la enfermedad y practicarles un examen clínico; en caso de existir sospecha clínica de la enfermedad se tomaron hemocultivos seriados según la técnica de Castañeda.

RESULTADOS

En el Cuadro N° 2 se resumen los resultados obtenidos en todos los grupos. Se observa que en Medellín, Caldas y Copacabana se encuentra una positividad de 7.8, 8 y 7.1% respectivamente. Bello y Barbosa presentan los porcentajes más altos entre los sospechosos. Del total de 304 manipuladores examinados se encontraron 16 positivos, es decir, 5.3% y 12 sospechosos o sea 3.6%.

En la población general utilizada como grupo control no se encontraron positivos ni sospechosos.

CUADRO N° 2

PORCENTAJES DE POSITIVOS Y SOSPECHOSOS PARA BRUCELLOSIS DE LOS GRUPOS EXAMINADOS.

Grupo examinado	Total de Examin.	Positivos		Sospechosos	
		N°	%	N°	%
Medellín	167	13	7.8	5	3.0
Caldas	25	2	8.0	1	4.0
Copacabana	14	1	7.1	0	0.0
Bello	27	0	0.0	3	11.1
Barbosa	24	0	0.0	2	8.3
Santa Bárbara	22	0	0.0	1	4.5
Envigado	15	0	0.0	0	0.0
Itagüí	10	0	0.0	0	0.0
Población General (donantes)	146	0	0.0	0	0.0

De los manipuladores de carne de Medellín, cuatro habían sido examinados con la misma prueba serológica un año antes; al comparar los resultados no se encontró ascenso de títulos de anticuerpos aglutinantes.

De los pacientes sospechosos y positivos únicamente uno, perteneciente a los sospechosos, quien trabaja en el matadero de Medellín, presentó manifestaciones clínicas de la enfermedad consistentes en malestar general, dolores osteomusculares y sudoración profusa nocturna; no perdió el apetito, no sintió fiebre ni faltó al trabajo. Persistía dolor de cintura (especialmente al agacharse) desde aproximadamente un año. Al examen físico, el único hallazgo especial fue una esplenomegalia grado I. Al repetirle la seroaglutinación diez días después, el título había ascendido de 1/40 a 1/1280. Los hemocultivos seriados fueron negativos.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Podemos afirmar que la Brucellosis es una entidad presente en nuestro medio y afecta a los manipuladores de carne en una proporción mayor que la población general.

La prevalencia de 5.3% encontrada en este estudio, está de acuerdo con otras investigaciones realizadas en Colombia, como el grupo estudiado en 1965 (7) donde se encontró un 3% en diversos municipios de Antioquia y el de Patiño y Soriano (5) quienes informaron un 4.6% para el grupo de matarifes. La diseminación de la enfermedad en los animales constituye un peligro inmediato para el hombre que está expuesto y por lo tanto el médico debe estar atento para su detección.

El índice serológico nos muestra que la infección se presenta en alta proporción en forma subclínica y pasa desapercibida en la casi totalidad de los casos.

Aunque en este momento la Brucellosis no parece constituir un problema de gran magnitud para la población humana de Antioquia, sí justifica mantener vigilancia sobre ella debido a su facilidad de transmisión que le permite convertirse en un problema de apreciable gravedad.

R E S U M E N

Se revisan algunos estudios relacionados con el problema de Brucellosis en nuestro medio y se presentan los resultados del estudio serológico realizado en 304 manipuladores de carne de ocho municipios concentrados en una misma área geográfica del Departamento de Antioquia, Colombia, y se comparan con los de un grupo de 146 donantes del Banco de Sangre del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Mede-

llín. La seroaglutinación practicada en los sueros de los manipuladores de carne mostró una positividad del 5.3% y un 3.6% de sospechosos. Ninguno de los sueros de donantes de sangre fue positivo. En la revisión clínica de las personas sospechosas y positivas sólo se encontró un ascenso serológico significativo pero del cual no fue posible aislar el germen.

SYNOPSIS

Several studies on the prevalence of Brucellosis in Colombia, was detected by serological means, are reviewed and our own results on a group of meat handlers and one blood donors are presented. 5.3% of mest handlers but none of the blood donors were found to have significant titers on agglutination test. Only one person had clinical and serological evidence of active disease.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Boris Szyfres, Director del Centro Panamericano de Zoonosis, Buenos Aires, Argentina, por suministrarnos el antígeno. A la Sra. Fabiola de Restrepo por su colaboración técnica.

REFERENCIAS

- 1 Roscoe L. Pullem. Communicable Diseases, Lea and Fabiger, 1950.
- 2 Uribe Piedrahíta, C. Informe del Instituto Nacional de Higiene al Ministerio de Educación y Salubridad. 1927.
- 3 Rojas, W. y Restrepo, A. Brucellosis. Informe de 9 casos y Revisión Bibliográfica de la Entidad en Colombia. Antioquia, Méd. 12 (9) 576 - 595, 1962.
- 4 Escobar, J. J. Brucellosis en Colombia. Bol. Clin. Antioquia. 9 (3): 94 - 105, 1947.
- 5 Patiño Camargo, L. y Soriano, A. Encuesta sobre Brucellosis en Colombia. Rev. Fac. Med. Bogotá. 20 (11): 621 - 639, 1952.
- 6 Calle, J. y Ochoa, H. Brucellosis. Tesis de grado. Fac. Med. Univ. Antioquia. Medellín, 1946.
- 7 Gómez Pando, V. Competencia Biológica de algunas zoonosis con la salud del Hombre. Bol. Of. Sanit. Panam. 63 (6): 479 - 489, 1967.
- 8 Szyfres, B., Blood, B. D. y Montoya, V. Estado anual de la Brucellosis en América Latina. Bol. Of. Sanit. Panam. 46 (1): 48-64, 1959.
- 9 Informe Secretaría Departamental de Salud Pública de Antioquia, Colombia, Sección de Epidemiología Veterinaria, Enero 1967.



DIAGNOSTICO IN VIVO DE LA RABIA HUMANA POR INMUNOFLORESCENCIA EN CORNEA

Presentación del Primer Caso Colombiano.

Dr. José H. López T. (1)
Dr. Josué Alvarez B. (2) y
Dr. Jorge L. Gil E. (3)

Con la colaboración técnica de la Sta. Caridad Ceballos G. (4).

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

Según experiencias recientes (1-4) el virus rábico no sólo se encuentra en el S.N.C. de los vertebrados, sino que muestra una difusión orgánica notable.

En 1968 Schneider (5-6) demostró que la Inmunofluorescencia directa practicada a frotis de córnea de ratones infectados, poseía una sensibilidad de más del 70% para detectar antígeno rábico in vivo y que dicho tejido se afectaba simultáneamente con las glándulas salivares.

En 1969 uno de los autores (J.H.L.) pudo familiarizarse con tal método durante el entrenamiento recibido bajo la dirección de P. Atanasiu y colaboradores en el Servicio de la Rabia del Instituto Pasteur

-
- (1) Jefe, Sección Virus, Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Apartado Aéreo 1226. Medellín-Colombia.
 - (2) Jefe, División de Epidemiología Veterinaria. Servicio Seccional de Salud de Antioquia.
 - (3) Médico Director. Unidad de Salud de Valparaíso, Antioquia.
 - (4) Bacterióloga. Laboratorio Departamental. Medellín, Antioquia, Colombia.

de París. Igualmente se enteró del uso exitoso que del mismo había hecho Cifuentes (7) para el diagnóstico humano in vivo.

Como la incidencia real de la rabia humana es muy difícil de estimar usando los métodos usuales para diagnóstico de laboratorio, salta a la vista el interés que tiene poner a prueba el método de Schneider en nuestro medio.

PRESENTACION DEL CASO:

Datos Personales: Paciente del sexo masculino con 8 años de edad. Natural y procedente de la vereda "Manzanares", Municipio de Caramanta, Departamento de Antioquia. Estudiante.

Enfermedad Actual: Consultó el Domingo 22 - II - 1970, por fiebre alta, agresividad, disfagia y dislalia. Desde Febrero 15/70 presentó fiebre moderada, pero continua. El 19 tuvo disfagia y odinofagia. El 20 hizo un brusco rechazo de las comidas y mostró los primeros signos de agresividad acompañados de inquietud nocturna. Estos se prolongaron e intensificaron por la cual hubo de ser inmovilizado y trasladado al Hospital de Valparaíso.

Antecedentes Epidemiológicos: En la casa el niño había jugado repetidas veces con un perro criollo, no vacunado contra rabia y cuyo propietario era el padre del paciente. De este animal sólo se sabe que había fallecido hacía tres meses y medio con un cuadro clínico compatible con el diagnóstico de rabia parálitica. Los otros ocho hermanos estuvieron expuestos similarmente. El animal fue arrojado a una quebrada cuando se hallaba moribundo y por eso no hubo lugar a diagnóstico comprobado por laboratorio. No se logró descubrir antecedentes de mordedura: la anamnesis era imposible en el estado en que llegó el paciente a consulta. Se sospecha que la exposición pudo hacerse por caída de saliva del perro sobre lesiones de piodermatitis que el niño presentaba crónicamente en miembros inferiores y que estaban expuestas al contagio, ya que aún usaba pantalón corto.

Examen Físico: Estado genral: pésimo. Temperatura oral de 38°C. Pulso de 120/2; mirada fija con facies de terror. Midriasis con reflejos pupilares normales. Fondo de ojo normal. Hace trismus con los estímulos al intentar introducir el bajalenguas e inspeccionar cavidad oral; es imposible examinar amígdalas y faringe. Rigidez de nuca moderada. Cardiopulmonar normal, excepto una franca polipnea. Abdomen excavado, sin dolores manifiestos a la palpación. No hay masas ni viscerome-

galias. Peristaltismo positivo. Pérdida total de reflejos osteotendinosos y de abdominales superficiales. Hace movimientos bruscos y permanentes en las extremidades, intentando atacar a quienes lo rodeen.

Diagnóstico de Impresión: Encefalitis rábica.

Exámenes de Laboratorio. El día de ingreso se practicó punción lumbar, obteniéndose líquido claro, con presión normal; no existían recursos para practicarle citoquímico. El día segundo se telefoneó a la División de Epidemiología Veterinaria de Medellín y al día tercero obtuvimos los frotis de córnea, cuyo proceso se describe en "Materiales y Métodos".

Evolución y Tratamiento: El paciente permaneció estuporoso y con accesos de agresividad desde cuando ingresó. El día siguiente al ingreso amaneció con cialorrea e intolerancia a la ingestión de líquidos. El día segundo colaboró para la obtención de las impresiones de córnea, cuando se le solicitó mover cada ojo en distintas direcciones. De allí en adelante entró en franco retroceso y murió el día quinto por la tarde, por paro respiratorio.

El tratamiento fue únicamente a base de hidratación parenteral y de sedantes. Los familiares impidieron la autopsia, aduciendo motivos religiosos: pertenecen a una secta protestante.

MATERIALES Y METODOS.

A - Recolección y Transporte de la Muestra.

Con lápiz de diamante se demarcaron dos circunferencias de 1 cm. de diámetro en cada uno de cuatro porta-objetos de vidrio, de tamaño corriente (3X1") nuevos. Usamos dos para cada ojo, presionando sobre la córnea en cuatro puntos opuestos de cada circunferencia, con miras a recoger la mayor cantidad posible de células. Luego se les colocó durante 10 minutos cerca de una lámpara de pie para obtener una rápida y completa desecación. Inmediatamente se les montó en cuadriláteros de cartón, como los usados para transporte de placas para citología exfoliativa. Finalmente se trasladaron a una caja-termo con paredes de espuma estirénica, la que contenía fragmentos de nieve carbónica cubiertos con aserrín de madera. El regreso a Medellín se cumplió tras cuatro horas de viaje por carretera y entonces la caja-termo fue mantenida durante la noche en nevera. Luego se llevó a la Sección Virus de la Facultad de Medicina.

B - Proceso de la muestra:

La fijación de los frotis se hizo sumergiéndolos en acetona químicamente pura, previamente guardada en freezer a -20°C ., para lo cual los cuatro portas se acomodaron en sendas canales de una vasija de Coplin, la que se mantuvo durante cuatro horas a la temperatura del freezer. (8). Una vez retirados los portas se les dejó secar a la temperatura del cuarto y de nuevo se les guardó a -20°C ., hasta la mañana siguiente, cuando se les hizo tinción por el método de inmunofluorescencia directa, en el Laboratorio Departamental.

Para ello se dispuso de microscopio Leitz monocular, con fuente de luz ultravioleta marca OSRAM modelo HBO de 200 wattios, con longitud de onda de 35 a 40 milimicras. El microscopio tenía filtro calórico BG 38. Ultravioleta UG1 y ocular ultravioleta. Se usó objetivo fluorescente 1.7/0 y luego APO 25/0.65X.

Del lado del rótulo se puso (8) sobre el frotis la mezcla de una gota del conjugado hiperinmune más cuatro gotas de la suspensión al 20% de cerebros de ratones normales ("Normal Brain Suspensión" = N.M.B.), diluidos en tampón de fosfatos, pH neutro. Dicha mezcla fue incubada a temperatura ambiente por 10 minutos con anterioridad a su colocación sobre los frotis.

Del lado opuesto al rótulo se colocó sobre el frotis la mezcla de una gota del conjugado hiperinmune más 4 gotas de la suspensión al 20% en tampón de fosfatos también a pH neutro, preparada a partir de cerebros de ratones inoculados con virus rábico fijo ("Virus de Referencia Estándar" = C.V.S.). Tal mezcla fue incubada en forma similar a la descrita para la mezcla de conjugado más cerebros normales. El conjugado, el "C.V.S." y el "N.M.B." provienen del Instituto Nacional de Programas Especiales para la Salud "Samper Martínez" (I.N.P.E.S.).

Dicho Instituto prepara el conjugado a partir de suero antirrábico de alta potencia, obtenido en el Instituto Butantán (Sao Paulo, Brasil), uniéndolo a isotiocianato de fluoresceína marca Baltimore Biological Laboratories (B.B.L.). En general las normas de preparación de reactivos se ciñe en el I.N.P.E.S., a lo estipulado por el Centro Panamericano de Zoonosis (9).

El Laboratorio Departamental procesa regularmente los cerebros de humanos y parcialmente de animales sospechosos de haber muerto por rabia, provenientes de los Centros de Salud de Medellín y demás Municipios de Antioquia. Dentro de tal rutina, emplea desde Enero de 1968 la inmunofluorescencia directa, como complemento de los otros dos mé-

todos clásicos (tinción de Sellers e inoculación intracerebral de ratones lactantes).

RESULTADO.

La lectura de los frotis hecha con el objetivo de 25/0.65, permitió fácilmente descubrir el típico y fino punteado intracitoplásmico con inmunofluorescencia color verde manzana, específica de la presencia de antígeno rábico. Ello ocurrió únicamente en las impresiones contiguas al rótulo y no en las del lado opuesto.

DISCUSION.

Se allegan (6) las siguientes explicaciones para que las células del epitelio corneano se infecten con virus rábico con anterioridad a las de otros tejidos del animal infectado:

1 - La conexión nerviosa entre la córnea y sus correspondientes segmentos del S.N.C. es muy corta.

2 - La córnea es más rica en nervios que otros órganos.

3 - El virus rábico se encuentra en las glándulas salivares, en la grasa parda (glándula interescapular de los murciélagos) y en la córnea, no sólo en el tejido nervioso, sino que también se localiza en el tejido parenquimatoso propiamente dicho.

4 - Como las glándulas salivares y lacrimales se presume que se infectan simultáneamente, el virus rábico secretado en las lágrimas infecta fácilmente la córnea.

La prueba de la córnea se encuentra aún en fase de evaluación, pero consideramos que experiencias como la presente y como la ya citada, hecha por Cifuentes (7), quien incluso refiere haberlas repetido exitosamente (10) indican que este nuevo método puede ser una herramienta útil para la comprobación de casos humanos de rabia; muy particularmente en países en vía de desarrollo. En Colombia, en donde hay resistencias a la realización de autopsia las estadísticas indican (11, 12) una elevada incidencia de Rabia animal y paradójicamente una escasa comprobación de casos humanos, exceptuada la ciudad de Cali. Consecuentemente nos permitimos recomendar el empleo de esta técnica en sitios con alta incidencia de casos humanos diagnosticados como "encefalitis vírica" y donde se disponga de equipo y personal aptos para ejecutarla.

Larghi (13) recientemente nos relató sobre el empleo de este método en el Centro Panamericano de Zoonosis, con una positividad del 41%

sobre cerca de cien animales de diversas especies, incluyendo un caso positivo sobre dos humanos estudiados.

Este informe parece ser el primero en Colombia y el tercero en América acerca del empleo exitoso de dicha prueba con propósitos clínicos para diagnóstico in vivo de la rabia en humanos.

R E S U M E N

Se presenta un caso clínico de rabia humana comprobado en vida mediante detección de antígeno rábico en epitelio corneano, usando la inmunofluorescencia directa. Se discuten las ventajas y limitaciones del método.

S Y N O P S I S

A clinical case of human rabies is presented.

Direct Immunofluorescent Staining made from the corneal epithelium impressions permitted the diagnosis while the patient was still living.

This seems to be the third american report on the successful use of the test for clinical purposes.

R E F E R E N C I A S

- 1 Da Silva, A. R. et al. "Aislamiento del virus sábito del riñón, corazón y cerebro de bovino en condiciones naturales". Primer Seminario Nacional sobre Rabia. Medellín, 1967, p.p. 174 - 184.
- 2 Da Silva, A. R., et al. "Ocurrencia do virus da Raiva em diferentes tecidos en cao na Doença natural". Primer Seminario Nacional sobre Rabia. Medellín, 1967. p.p. 197 - 199.
- 3 Da Silva, A. R. et al. "Isolamento do virus da Raiva dos pulmones rins, bexica e outros tecidos do gato domestico naturalmente infectado". Primer Semin. Nacional sobre Rabia. Medellín, 1967, p.p. 200 - 202.
- 4 Dueñas, A. y Mollinedo, D., "Aislamiento de virus de la Rabia del miocardio humano". Acta Médica del Valle. 1: (1): 1 - 2, 1970.
- 5 Scheneider, L. G. "Pathogenesis of Rabies". Octavo Congreso de Medicina Tropical y Malariología. Teherán, 1968, p.p. 755 - 756.
- 6 Citado por: Centro Panamericano de Zoonosis. Boletín Informativo Trimestral 11 (4): 279. Diciembre 31, 1969.
- 7 Cifuentes-Cortsé, E.: American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. En prensa.
- 8 Sikes, R. K.: "Curso Anual de Diagnóstico de la Rabia por el Laboratorio". National Communicable Diseases Center, Atlanta, Georgia, Octubre, 1968.
- 9 "Prueba de Anticuerpos Fluorescentes, Rabia" Centro Panamericano de Zoonosis. Nota: Técnica N° 8, Buenos Aires, Junio de 1969.
- 10 "Vigilancia Epidemiológica de la Rabia en las Américas". Cepanzo: Ramos Mejía, Prov. de Buenos Aires. Boletines de Julio de 1969 a Abril de 1970.
- 11 Cifuentes, C. Enrique, M. D. Carta Personal, Julio 1º de 1970.
- 12 Escobar, Elmer, y otros. "Informe sobre Situación de Rabia en la República de Colombia en el año de 1969. División de Saneamiento Ambiental. Sección Veterinaria de Salud Pública. Ministerio de Salud Pública. Bogotá, D. E. Junio, 1970.
- 13 Lerghi, Oscar, M. D. Información personal, Septiembre 8 de 1970.

CRISOTERAPIA EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA

Dr. Pérez Starusta B. *

HISTORIA.

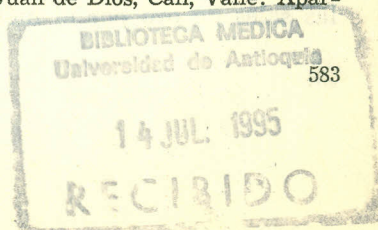
El primer informe sobre el uso del oro en general, fue el de Koch en 1.890 (1), quien demostró la inhibición del crecimiento del basilo tuberculoso, cuando éste era expuesto al cianuro de oro en forma gaseosa.

Luego, en 1.927, Lande y Pick independientemente informaron sobre su uso por primera vez, en la artritis reumatoidea. En 1.929 Forestier con la publicación de sus experiencias le dio un grande impulso al uso de las sales de oro en la artritis reumatoidea. Desde entonces se han seguido usando con altibajos en su popularidad a través de los años (2); sin embargo, a partir de 1960 y a raíz de un estudio concienzudo y controlado, efectuado en Inglaterra (3), las sales de oro, han vuelto al primer plano en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Farmacología y Metabolismo.

Las sales de oro más usadas en la actualidad en clínica son el aurotiomalato sódico que es una sal soluble en solución acuosa, con un contenido de 50% de oro y la aurotioglucosa que es una sal soluble suspendida en aceite y que también contiene 50% de oro.

* Departamento de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios, Cali, Valle. Apartado Aéreo 4774. Cali. Colombia.



El oro no se absorbe por vía oral; la vía parenteral intramuscular es la usada en la práctica. Las sales de oro se absorben rápidamente; siendo la absorción del aurotiomalato sódico más rápida que la de la aurotioglucosa y los niveles plasmáticos un 30% menores con esta última sal. La concentración plasmática depende de la magnitud de la dosis inyectada. Una vez absorbido el oro, circula en la sangre ligado a las proteínas; una gran parte, estimada en algunos estudios en el 85%, es retenida en el organismo y el resto es eliminado en su mayor parte por la orina y por las materias fecales (4).

Estudios con oro radioactivo coloidal demuestran que un 94% de la dosis inyectada intravenosamente se localiza en el hígado. Prueba de esta retención es la eliminación del oro por la orina por un largo período después de suspendido el tratamiento, hasta de 15 meses, usando dosis semanal de 50 miligramos de oro y de 3 a 4 meses con dosis de 25 miligramos semanales. Sobre la eliminación del oro hay numerosos trabajos, varios de ellos con resultados contradictorios. Ha sido aceptado que la vía de eliminación principal es la urinaria y que la vía de eliminación fecal es escasa e irregular; sin embargo, esto ha sido disputado por dos estudios, uno en 1964 (5) que concluye que la eliminación fecal es más significativa de lo que se creía hasta ahora y otro en 1966 (6) que demostró que la eliminación fecal de oro en dos de los cuatro casos estudiados, era mayor que la urinaria.

Smith y colaboradores (7) demostraron en un estudio sobre 207 pacientes, que la eliminación urinaria del oro es proporcional a la dosis administrada. Con estos estudios concluyeron que los casos se podían dividir en tres grupos así: 1º Pacientes que respondieron bien al tratamiento, eliminaron $1/7 \pm 0.14$ miligramos de la dosis administrada, en los 7 días consecutivos a ella: de eliminación normal. 2º Hipoexcretores los que eliminaron menos de este porcentaje, desarrollaron manifestaciones tóxicas y por último, 3º Hiperexcretores: pacientes que no respondieron al tratamiento o que presentaron recaídas durante la dosis de mantenimiento, eliminaron más del porcentaje anotado. Los autores de este trabajo argumentaron que estas diferencias en la eliminación del oro, explica el por qué de las variaciones en la respuesta al tratamiento, cuando se usan esquemas de dosificación fija para todos los pacientes; basados en estas observaciones idearon un esquema de dosis variables que veremos más adelante.

Más recientemente se ha iniciado el estudio del nivel plasmático de las sales de oro por el método de la absorción atómica espectrofotomé-

trica, el cual ha llegado a la conclusión de que este nivel plasmático debe ser de unos 300 a 400 microgramos por ciento y que este nivel se puede obtener variando la magnitud de las dosis o los intervalos entre ellas, comprobando así las suposiciones tempranas de Smith. (8, 9, 10, 11, 11A).

Mecanismo de Acción.

El mecanismo de acción es objeto de varios estudios en la actualidad; diversas teorías son exploradas, pero aún no hay explicación definitiva. Revisaremos someramente algunos de estos conceptos.

Se ha demostrado que el oro cura la Poliartrosis producida por organismos PPLO (Mycoplasmas), en las ratas; también que previene el desarrollo de la artritis producida por el estreptococo hemolítico en las ratas, pero no cura ésta artritis una vez producida. La etiología infecciosa de la artritis reumatoidea ha sido prácticamente abandonada; sin embargo, Bartholomew (12) aisló mycoplasmas (PPLO) en líquido sinovial, médula ósea, riñón o suero, en 14 pacientes de un grupo de 17, con artritis reumatoidea. La importancia de este hallazgo no está bien definida.

Se ha demostrado experimentalmente (13) en el cobayo, que el oro se concentra en el sistema reticuloendotelial en tejidos con marcada actividad fagocítica, es decir en tejidos inflamados. En estos animales de experimentación, el oro se concentra en los lisosomas del macrófago, e inhibe las enzimas lisosómicas: fosfatasa ácida, betaglucuronidasa y catepsina, responsables de la inflamación. (14, 15, 16). Se ha demostrado in vitro la inhibición de la fagocitosis por las sales de oro (17). En humanos se ha encontrado que el aurotiomalato sódico marcado con oro radioactivo se concentra dos y media veces más en las articulaciones inflamadas que en las indemnes (4). También en estudios del líquido sinovial humano se ha comprobado la acción inhibitoria parcial de las sales de oro sobre las enzimas lisosómicas (15).

También se ha encontrado (18), que en el animal de experimentación, las respuestas de inmunidad no son afectadas por la administración de las sales de oro. Según este hallazgo las sales de oro no tendrían influencia sobre el posible mecanismo inmune de la artritis reumatoidea. Sin embargo el factor reumatoide se negativiza en un 40% de los pacientes tratados con sales de oro y sólo en menos del 10% de los casos tratados con cloroquina y muy raramente en los pacientes tratados con salicilatos o corticoesteroides (19).

Uso Clínico.

Indicaciones: Para iniciar el tratamiento con las sales de oro debe tenerse la certeza del diagnóstico de artritis reumatoidea y de que ésta se encuentre en fase activa. Hasta muy recientemente las sales de oro se reservaban para los casos avanzados que no respondían a otros tratamientos; la tendencia actual, por el contrario, es la de usarlas temprano en la evolución de la enfermedad para que su efecto sea de algún beneficio para el paciente. Este efecto benéfico de las sales de oro, se efectúa inhibiendo la inflamación articular como se describió atrás, y así lograr por lo menos una detención del proceso destructivo.

El tratamiento de la artritis reumatoidea con cualquiera de los agentes usados hasta ahora, el oro incluido, no conduce a un retroceso de la enfermedad; esto ha sido confirmado con estudios histológicos y radiológicos de las articulaciones afectadas (20). Sin embargo, en un solo estudio se ha comprobado mejoría radiológica en cinco pacientes de 25 seguidos durante cinco años y tratados con cloroquina y en uno tratado con sales de oro (21).

Además de la vía intramuscular, se está usando la vía articular, ya sea con oro radioactivo (22) o con aurotiomalato con buenos resultados (23, 24, 24A). Desafortunadamente la única preparación de las sales de oro disponible en nuestro medio no se puede usar por esta vía.

Semanas		No Mejoría	
1 — 12		Semana	Dosis
	Mejoría	13	30
Semanas	Dosis	14	35
13		15	40 18%
66% a remisión		16	45
+ 1 o 2	25 Mgms.	— 17-24	50
<hr/>		R	<hr/>
Terapia de Manteni-		E 25-30	50 15%
miento — Todos los		M	<hr/>
Pacientes		I	Aumentar la dosis muy cau-
		S	telosamente 5 Mgms. cada 10
7/10 de la dosis sema-		I	semanas hasta que haya una
nal cada 2 semanas x 2,		O	remisión. 1%
luego la dosis semanal		N	<hr/>
cada 3 semanas x 10.		—	Semanas
			Dosis
			1 — 12 25 mgms.

Contraindicaciones: Las únicas contraindicaciones aceptadas actualmente son la insuficiencia hepática o renal muy avanzada y las discrasias sanguíneas severas. También se contraindica su uso en el embarazo, por el temor a posibles efectos teratogénicos. La edad no es contraindicación y por el contrario se indica en la artritis reumatoidea juvenil; tampoco se contraindica en la psoriasis.

Dosificación: Hay numerosos esquemas de dosificación; aquí sólo presentaremos el que hemos seguido modificado del trabajo de Smith y colaboradores (7):

Resultados: Los resultados en las distintas series publicadas revelan porcentaje de mejoría que varían desde el 8% hasta el 84.5% (4). En 1958 fue publicado el estudio de Smith ya citado, que concluye que si el tratamiento se individualiza en la forma propuesta por él, se logra una remisión de la enfermedad en un porcentaje muy alto de los casos. En 85 casos obtuvo:

Remisión completa:	70 - 82.3%
Mejoría:	12 - 14.1%
No mejoría:	3 - 3.5%

En este grupo, se incluyeron 26 pacientes que no habían mejorado en tratamientos previos con sales de oro.

En 1960 (3) y en 1961 (25) se publicaron los resultados del estudio doble ciego, del Subcomité de Investigación del Concejo de Reumatismo de Inglaterra. En este estudio se utilizaron dosis de 50 Mgms. de Aurotiomalato Sódico semanales por 20 semanas, total 1 gramo. Comparados los dos grupos, el grupo tratado mostró un resultado muy favorable en el aspecto subjetivo, capacidad funcional, compromiso articular, fuerza de la mano, número de tabletas analgésicas requeridas diariamente, hemoglobina, sedimentación globular y título de aglutinación con células de carnero. No hubo ninguna diferencia en el aspecto radiológico de los dos grupos. Esta mejoría se mantuvo durante los 18 meses del período inicial de observación; a partir de los 18 meses se observó una tendencia a la recaída, de manera que a los 30 meses prácticamente habían desaparecido los efectos benéficos del tratamiento. En vista de esto se recomienda continuar una dosis de mantenimiento mensual por un período indefinido (20).

Toxicidad: El promedio de toxicidad global ha sido informado en el 3% y de toxicidad severa en el 4.5% de los casos. El porcentaje de mor-

talidad se estima en menos del 0.4%. La toxicidad ha sido atribuída por algunos a un mecanismo alérgico, sin embargo, se ha observado que depende de la dosis y que generalmente no se presentan manifestaciones tóxicas hasta haber alcanzado una dosis de 300 a 500 Mgms. Las reacciones tóxicas son reversibles al suspender la droga. Para prevenir estas reacciones tiene fundamental importancia el tomar ciertas precauciones en el manejo de estos pacientes: En primer lugar el paciente debe informar sobre cualquier problema cutáneo que se presente en el curso del tratamiento. Segundo, debe controlarse el cuadro hemático y la orina frecuentemente. Tercero, el médico debe reconocer las reacciones tóxicas en su estado inicial para suspender la droga en ese momento, y evitar así una reacción grave. Una mejoría rápida del dolor y de la inflamación articular, la aparición de prurito o un aumento de los eosinófilos indican que se está acercando rápidamente el límite de tolerancia.

Las manifestaciones tóxicas en orden de frecuencia son:

1) Prurito y dermatitis. Pueden simular problemas cutáneos tales como: Pitiriasis Rosada, Dermatitis Seborreica, Dermatitis Eczematoide. Puede progresar a una Dermatitis Exfoliativa.

2) Estomatitis - Gingivitis - Glositis.

3) Nefritis. La presencia de proteinuria debe hacer sospechar una lesión renal. En tres casos (26) estudiados por presentar proteinuria se encontró con el uso del microscopio electrónico en las biopsias, la presencia de nefrosis lipoidica en uno de los casos y glomerulonefritis en los otros dos (27).

4) Manifestaciones Hematológicas: Púrpura trombocitopénica, leucopenia, y anemia aplástica. Estas manifestaciones son bastante raras (28). En un estudio en que se practicaron mielogramas en 7 pacientes que recibieron tratamiento con un gramo de sales de oro, sólo uno de ellos mostró una depresión transitoria de la función medular que no se alcanzó a manifestar en la sangre periférica; los otros seis no presentaron ninguna anormalidad. En este mismo estudio se encontró un fenómeno aún inexplicado consistente en una elevación irregular y variable del recuento reticulocitario. Esta reticulocitosis desapareció durante el tratamiento con sales de oro, simultáneamente con la mayoría de la artritis. Este hallazgo se confirmó estudiando 40 pacientes con artritis reumatoidea activa y comparando los resultados con otro grupo que incluía casos normales, pacientes con artritis reumatoidea inactiva y pacientes con problemas musculoesqueléticos inespecíficos; se encontró nueva-

mente que sólo los pacientes con artritis reumatoidea activa presentaban esta reticulocitosis.

El tratamiento de las manifestaciones tóxicas consiste en suspender la droga lo cual es suficiente en las manifestaciones leves. Si la toxicidad es severa se usa el Dimercaprol, los corticoesteroides y la D-Penicilamina (29), compuesto que aumenta la eliminación del oro en la orina.

El hecho de haberse presentado una manifestación tóxica por el oro, no contraindica el uso posterior de la droga en dosis un poco menores, una vez desaparecidas las manifestaciones tóxicas.

Recaídas: El porcentaje de recaídas varía según distintos autores entre el 4 y el 75%. Generalmente la recaída es menos severa que el cuadro inicial y en su mayoría estos pacientes responden nuevamente al tratamiento por el oro. Parece que siguiendo una terapia de mantenimiento a largo plazo se disminuye notablemente el porcentaje de recaídas.

Tratamiento General: El uso de las sales de oro es sólo uno de los elementos del tratamiento que además debe incluir:

- 1- Uso de salicitatos o corticoesteroides en baja dosis.
- 2- Programa de rehabilitación.
- 3- Medidas ortopédicas y quirúrgicas.
- 4- Regulación de reposo y actividad.
- 5- Educación del paciente sobre la naturaleza de su enfermedad.
- 6- Psicoterapia.

NUESTRA EXPERIENCIA.

A partir de Octubre de 1959 hasta Octubre de 1969 hemos iniciado tratamientos con Aurotioglucosa en 101 pacientes con artritis reumatoidea en su gran mayoría del Hospital San Juan de Dios de Cali y algunos de la consulta particular.

Se seleccionaron casos con enfermedad activa que se ajustaban en su mayoría a los criterios de artritis reumatoidea clásica o definida, y que estuvieran dispuestos a colaborar con el tratamiento, el cual fue explicado de antemano a los pacientes. Se practicaron los exámenes de laboratorio requeridos pero no con la frecuencia necesaria, por problemas económicos de los pacientes. Todos los casos recibieron ácido acetilsalicílico en dosis de 2 a 4 gramos diarios según necesidad, y algunos Prednisona en dosis de 5 a 10 miligramos diarios (30).

A continuación se presentan los resultados obtenidos:

Total Casos	101
Sexo	F: 88
	M: 13

Grupos por Edades:	Femenino	Masculino
0-19	6	1
20-39	42	6
40-59	36	6
60-79	4	0

Dosis Total: 25 - 14.000 Miligramos.

Período de observación: Una semana a diez años.

Abandonaron el tratamiento antes de completar doce dosis (equivalentes a 300 miligramos): 19. De éstos, en uno se suspendió la droga por presentar una dermatitis al completar los 75 miligramos. Los otros 18 casos abandonaron voluntariamente el tratamiento.

En 6 casos se hizo un diagnóstico inicial erróneo de artritis reumatoidea, posteriormente se estableció el diagnóstico de Lupus Eritematoso diseminado en dos casos, Esclerodermia en un caso, Dermatomiositis en dos casos y una Colagenosis poco definida en un caso. Estos seis casos están incluidos en el grupo de fracaso del tratamiento, el cual dos de ellos abandonaron antes de los 300 miligramos.

RESULTADOS

Remisión:	30 - 30%
Mejoría Notoria:	17 - 17%
Mejoría Moderada a Ligera:	18 - 18%
No Mejoría:	36 - 35%

Si se excluyen los 19 casos que abandonaron el tratamiento antes de alcanzar la dosis mínima efectiva, obtenemos los siguientes porcentajes:

Remisión:	30 - 37 %
Mejoría Notoria:	17 - 20.5%
Mejoría Moderada a Ligera:	18 - 22 %
No Mejoría:	17 - 20.5%

Reacciones Tóxicas:	
Cutáneas	19 - 19 %
Hemáticas:	4 - 4 %
Leucopenia de 3.500 - 2	
Eosinofilia - 2	
Queilitis y Glositis	1 - 1 %

OBSERVACIONES:

Sólo se encontró recaída en 9 pacientes, pero esta cifra tiene poco valor porque muchos de los pacientes que experimentaron mejoría no regresaron a continuar la dosis de mantenimiento o a control posterior. Es de anotar que toda manifestación cutánea por mínima que fuera se registró como una reacción tóxica, aún cuando el diagnóstico del dermatólogo fuera distinto. En todos estos casos se suspendió la droga y posteriormente se reinició el tratamiento con dosis menores y sin complicaciones. En ningún caso se observó albuminaria de significación. En un caso, se suspendió el tratamiento por Leucopenia sin Neutropenia. En el otro caso de Leucopenia se pasó a dosis de mantenimiento por presentar simultáneamente la remisión. Sólo en muy pocos casos se practicaron recuentos de plaquetas y en éstos, no se presentó baja alguna. Uno de los casos, que no respondió al tratamiento, presentaba un Linfoblastoma Folicular y su cuadro reumático mejoraba con los tratamientos de Mostaza Nitrogenada. En un caso se encontraron nódulos cutáneos tuberculosos además de nódulos reumatoides y recibió tratamiento simultáneo con Estreptomicina e Isoniacida. Un caso presentó un embarazo que la paciente no informó, y se continuó el tratamiento durante los 4 primeros meses, sin consecuencias para el feto; presentó remisión durante el embarazo, con recaída al terminar éste.

CONCLUSIONES.

Primero. Hemos confirmado la utilidad del tratamiento en nuestro medio. Segundo. El porcentaje de éxitos obtenidos es inferior al informado en la literatura. Tercero. Aún cuando el porcentaje de abandono del tratamiento es alto, los pacientes que continuaron con él establecieron una relación benéfica de dependencia paciente-médico estimulada por la observación del interés del médico y del manejo cuidadoso de la dosificación. Cuarto. Las reacciones tóxicas han sido leves,

y por la cautela en el manejo de éstas, no se ha presentado un solo caso de reacción grave en nuestra casuística.

S Y N O P S I S

First, we have confirmed the usefulness of gold therapy in rheumatoid arthritis in our environment.

Second, our percentage of success is below the usually reported in the literature.

Third, even though the number of patients that quit the treatment was high, it was observed that the patients that persisted in it established a useful dependency relationship with their physician, stimulated by the observation of the interest shown by him, and by the careful management of the dosage.

Fourth, the toxic manifestations have been mild and because of the cautiousness we have not had one single case of severe toxicity.

R E F E R E N C I A S

- 1 Lockie L. M.: Gild in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J.A.M.A.* 167: 1204, 1958.
- 2 Rodnan G. P.: The Early History of Antirheumatic Drugs. *Arthritis Rheum.* 13: 145, 1970.
- 3 Hart F. D.: Gold Therapy in Rheumatoid Arthritis, report of a Multicentre Controlled Trial arranged by The Research Committee of the Empire Rheumatism Council. *Ann. Rheum. Dis.* 19: 95, 1960.
- 4 Hollander, J. L.: *Arthritis and Allied Conditions* - 7th Edition 1966. Lea & Febiger, p. 302 - 332.
- 5 Kapelowitz R. F.: Urinary and Fecal Excretion of Au 198 in Gold-Treated Patients with Rheumatoid Arthritis. Abstracts of the Annual Meeting of the A.R.R. *Arthritis Rheum.* 7: 319, 1964.
- 6 Sliwinsky A. J.: Studies on the Metabolism of the Gold Salts in Patients with Rheumatoid Arthritis. Abstracts Interim Meeting, A.R.A. Dec. 1966. *Arthritis Rheum* 9: 877, 1966.
- 7 Smith T. R.: Increasing the Effectiveness of Gold Therapy in Rheumatoid Arthritis. *J.A.M.A.* 167: 1197, 1958.
- 8 Rothermich N. O.: The Use of Plasma Gold Levels in Determining Dose-Frequency, Type of Gold Salt, and Impending Toxicity in Chrysotherapy for Rheumatoid Arthritis. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. *Arthritis Rheum.* 10: 276, 1967.
- 9 Phillips V. K.: Atomic Absorption Spectrometry: A New Method for Measurement of Gold in Body Fluids. Abstracts Interim Meeting A.R.A. *Arthritis Rheum.* 9: 871, 1966.
- 10 Lorber A.: Gold Determination in Biological Fluids by Atomic Absorption Spectrophotometry: Application to Chrysotherapy in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheum.* 11: 170, 1968.
- 11 Lorber A.: Application of Serum Gold Determinations for Chrysotherapy. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. *Arthritis Rheum.* 12: 312, 1969.

- 11A Lorber A.: Serum Gold Levels: A Pharmacological Index for Improved Chrysotherapy. Abstracts Interim Meeting, A.R.A. Arthritis Rheum. 12: 677, 1969.
- 12 Bartholomew L.E.: Insolation and Characterization of Mycoplasmas (PPLO) from Patients with Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus and Reiter's Syndrome. Arthritis Rheum, 8: 376, 1965.
- 13 Persellin R. H.: The Effect of Gold-Salt on Lysosomal Enzymes of the Peritoneal Macrophage. Arthritis Rheum 10: 57, 1966.
- 14 Ennis R. S.: In-Vitro Effect of Gold on Lysosomal Hydrolases. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. Arthritis Rheum 10: 276, 1967.
- 15 Lorber A.: Pharmacological Application of Chrysotherapy: Inhibitory Effect of Acid Hydrolase Activity of Synovial Fluid. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. Arthritis Rheum 11: 495, 1968.
- 16 Ennis R. S.: Effect of Gold Salts and Other Drugs on the Release and Activity of Lysosomal Hydrolases. Arthritis Rheum 11: 756, 1968.
- 17 Chang Y. H.: The Effect of Anti-Inflammatory Drugs on Phagocytosis in-Vitro. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. Arthritis Rheum 11: 473, 1968.
- 18 Persellin R. H.: Effect of a Gold Salt on the Immune Response. Arthritis Rheum 10: 99, 1967.
- 19 Klinefelter H. F.: The Effect of Gold Therapy on the Rheumatoid Factor in Rheumatoid Arthritis. Abstracts Interim Meeting A.R.A. Arthritis Rheum 11: 106, 1968.
- 20 Soler-Bachara J.: Maintenance Gold Therapy for Rheumatoid Arthritis—Analysis of Effectiveness in 167 Patients. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. Arthritis Rheum 8: 469, 1968.
- 21 Young P.: Improvement in X-Rays of the Hands in Patients with Chronic Rheumatoid Arthritis Treated with Antimalarials or Gold Salts for Five Years. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. Arthritis Rheum 11: 520, 1968.
- 22 Fine P. H.: Intra-Articular Radioactive Gold in the Treatment of Rheumatoid Synovitis of the Knee. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. Arthritis Rheum 10: 278, 1967.
- 23 Gottlieb N. L. The Pharmacology of Myochrisine (Sodium Aurothiomalate) Injected by the Intra-Articular Route in Patients with Rheumatoid Arthritis. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. Arthritis Rheum 10: 282, 1967.
- 24 Kuzell W. C.: Intra-Articular Treatment of Rheumatoid Arthritis with Gold, Triamcinolone and Lidocaine Hydrochloride. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. Arthritis Rheum 10: 292, 1967.
- 24A Lewis David C.: Intra-Articular Administration of Gold Salts. Arthritis Rheum 9: 682, 1966.
- 25 Empire Rheumatism Council Research Subcommittee: Gold Therapy in Rheumatoid Arthritis, final report of a multicentre controlled trial. Ann Rheum Dis 20: 315, 1961.
- 26 Lee J. C.: Renal Lesions Associated with Gold Therapy—Light and Electron Microscopic Studies. Arthritis Rheum 8: 1, 1965.
- 27 Strunk S.: Electron Microscopic Comparison of Normal Renal Transport of Gold Thiomalate in the Rat with Gold Nephrosis in Man. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. Arthritis Rheum 11: 512, 1968.
- 28 Denman A. M.: The Effects of Gold Therapy on Bone Marrow Function in Rheumatoid Arthritis. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. Arthritis Rheum 7: 104, 1964.
- 29 Davidson P.: Effect of orally administered D-Penicillamine on Gold Deposited in the Rat Kidney. Arthritis Rheum 7: 406, 1964.
- 30 Allegretti J. E.: Simultaneous Use of Steroid and Gold in Active Rheumatoid Arthritis. Abstracts Annual Meeting, A.R.A. Arthritis Rheum 9: 485, 1966.
- 31 Pearson Carl M.: Rheumatoid Arthritis and Its Systemic Manifestations. Ann Int. Med. 65: 1101, 1966.
- 32 Engleman Ephraim P.: Recent Advances in the Rheumatic Diseases. Ann Int. Med. 66: 199, 1967.