

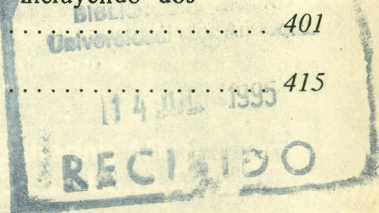
ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 24, No. 4 - 1974 - 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

EDITORIAL	317
ARTICULOS ORIGINALES:	
Fiebre Reumática en Medellín. <i>Dres. Tulio Franco, Helena E. de Restrepo.</i>	319
Obtención de Antiglobulina Humana Beta 1-C en Líquido Ascítico en ratón. <i>Dr. Miguel A. Guzmán, Lic. Elizabeth Castañeda.</i>	331
Encuesta sobre Tuberculosis, Histoplasmosis y Paracoccidioidomicosis en Ganado Lechero del Valle de Aburrá. <i>Dres. Augusto Gutierrez H., Gonzalo Ceballos C., Héctor I. Ferrer, Orlando Rangel R.</i>	339
Estudio Geométrico y Estadístico de la Estructura de Soporte de la Válvula Sigmoidea Aortica. <i>Dres. Alberto Villegas H., Gabriel Ripoll.</i>	359
Vitalidad de la Válvula Aortica Humana conservada en medio de cultivo. <i>Dres. Alberto Villegas H., Emilio Bojanini, José Hernán López, Gabriel Ripoll.</i>	375
PRESENTACION DE CASOS:	
Histoplasmosis Generalizada Concomitante con Tuberculosis Ganglionar. <i>Dres. Oscar Ruiz, Mario Robledo, Angela Restrepo, Federico Díaz, Srtas. Luz H. Moncada y Lilliam Alvarez.</i>	393
METODOS DIAGNOSTICOS:	
Valor del Hemocultivo. Experiencia con 81 pacientes, incluyendo dos Bacteremias por Anaerobios. <i>Dr. Federico Díaz G.</i>	401
REVISION BIBLIOGRAFICA	415



FIEBRE REUMATICA EN MEDELLIN

*Doctores: Tulio Franco**
*Helena E. de Restrepo***

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se presentan los resultados del estudio de incidencia de fiebre reumática en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de la ciudad de Medellín durante el período comprendido entre el 1o. de marzo de 1968 y el 28 de febrero de 1969. Se registraron 109 casos, 48 hombres, 61 mujeres. El grupo de edad más afectado fue el de 10 a 14 años con 41 casos (37.6o/o). El 79.8o/o de los pacientes enfermaron en área urbana y procedían de estrato socio-económico bajo, con un alto índice de hacinamiento en sus familias. La incidencia hospitalaria fue de 5.2 por mil egresos.

La mayoría de los pacientes, 78.9o/o, tenían forma activa de la enfermedad y de éstos, el porcentaje más alto estaba en el grupo de 10 a 14 años. Las formas clínicas más frecuentes fueron la carditis sola (33.9o/o) y la asociada a poliartritis (35.8o/o). Hubo 27 casos de corea sólo y asociada a otras. La forma de carditis más frecuente fue la endocarditis y el compromiso valvular predominante fue la insuficiencia mitral. La letalidad fue de 5.5o/o durante el año de observación. El 98.2o/o recibieron tratamiento profiláctico adecuado con penicilina benzatínica.

Por hallazgos del presente estudio concluimos:

- 1o. Que sería deseable emprender estudios de prevalencia periódicas en población general, con el fin de medir la verdadera magnitud del problema y observar su tendencia en el tiempo.
- 2o. Que la fiebre reumática presenta una incidencia alta en nuestro medio.
- 3o. Que sería importante efectuar programas de control y prevención de la fiebre reumática por parte de los servicios de Salud pública.
- 4o. Que el programa hospitalario de control de la Fiebre Reumática que tiene el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, es efectivo para lograr un tratamiento profiláctico adecuado en un alto porcentaje de pacientes.

* Profesor Asociado Sección de Cardiología Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

** Profesor Asistente III de Epidemiología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

La ciudad de Medellín está localizada en la región andina de Colombia, con una altura de 1.487 metros sobre el nivel del mar, clima templado húmedo con una temperatura media de 21°C. En el año de 1968 contaba con una población de 974.600 habitantes.

En Medellín la fiebre reumática ha sido objeto de varios estudios (1, 2, 3, 4, 5) que han mostrado la frecuencia e importancia de la entidad entre nosotros. Uno de ellos (4) efectuado en 1965 mostró una prevalencia en escolares de 26.5o/o de estreptococo B hemolítico grupo A en frotos de garganta y de 1.5o/o de enfermedad reumática del corazón.

El presente trabajo forma parte del estudio cooperativo sobre incidencia de fiebre reumática realizado en varias ciudades colombianas, con la participación de los Departamentos de Medicina Interna de las diferentes Facultades de Medicina del país. El estudio tuvo una duración de un año comprendido entre el 1o. de marzo de 1968 y el 28 de febrero de 1969 (6).

MATERIAL Y METODOS

La metodología del estudio cooperativo ya fue descrita (6). Consistió básicamente en una encuesta de incidencia hospitalaria. Los criterios para el diagnóstico de la enfermedad fueron los de Jones modificados por la Asociación Americana de Cardiología (7). El formulario usado, especialmente diseñado para tabulación mecánica, contenía datos sobre identificación, antecedentes personales, factores ambientales y de residencia, síntomas y signos, examen físico, exámenes de laboratorio, diagnóstico, tratamiento sintomático, profiláctico y evolución.

RESULTADOS

Los casos nuevos diagnosticados durante el año de estudio suman 109, de los cuales 48 (44o/o) eran hombres y 61 (56o/o) mujeres. (ver tabla No. 1). La distribución por edad muestra que el grupo más afectado fue el de 10 a 14 años, con 41 casos (37.6o/o), siguiendo los de 5 a 9 y de 15 a 19 con (19.3o/o) para cada

TABLA N° 1

DISTRIBUCION DE LOS CASOS DE FIEBRE REUMATICA POR EDAD Y SEXO

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL
MEDELLIN - MARZO 1968 - FEBR. 1969

Grupo edad \ sexo	Hombres		Mujeres		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
TOTAL	48	44.0	61	56.0	109	100.0
0 - 4 años	0	0	0	0	0	0
5 - 9 "	11	10.0	10	9.2	21	19.3
10 - 14 "	18	16.3	23	22.0	41	37.6
15 - 19 "	13	11.7	8	7.3	21	19.3
20 - 29 "	2	1.6	9	8.3	11	10.0
30 y +	5	4.4	10	9.2	15	13.8

uno de ellos. El grupo de 20 a 29 años tuvo la menor proporción (10o/o) y el de 30 y más 13.8o/o.

La incidencia hospitalaria anual fue 5.2 por mil egresos. La procedencia de los casos según el sitio donde enfermaron se

puede ver en la tabla No. 2. La mayoría (79.8o/o) pertenecían al área urbana.

El grupo familiar de los casos estudiados, estaba compuesto por 6 ó más personas en el 74.3o/o (tabla No. 3). El hacinamiento era notorio.

TABLA N° 2

DISTRIBUCION DE LOS CASOS DE FIEBRE REUMATICA
SEGUN ZONA DONDE SE ENFERMARON

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL

MEDELLIN - MARZO 1.968 - FEBR. 1.969

Zona donde enfermo	Nº casos	%
TOTAL	109	100.0
Urbana	87	79.8
Rural	21	19.3
No se investigó	1	0.9

TABLA N° 3

NUMERO DE PERSONAS POR FAMILIA EN
LOS CASOS DE FIEBRE REUMATICA

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL

MEDELLIN - MARZO 1.968 - FEBR. 1.969

Personas por familia	Nº casos	%
TOTAL	109	100.0
0 - 3	4	3.7
4 - 6	20	18.3
Más de 6	81	74.3
No se investigó	4	3.7

Del total de casos estudiados 86 (78.9o/o) eran activos y 23 (21.1o/o) inactivos. La mayor proporción de los casos activos estaba en el grupo de 10 a 14 años y de los inactivos en el grupo de 30 y más años. Gráfico No. 1.

La clasificación de los casos según el tipo de brote, se observa en la tabla No. 4. Desafortunadamente, en un 46.8o/o, no se pudo establecer en qué brote estaba el caso.

Las formas clínicas se presentan en las Tablas Nos. 5 y 6. Podemos observar que las formas mas frecuentes fueron la carditis sola (33.9o/o) y la carditis asociada a poliartritis (35.8o/o). La corea pura ocupó el 3o. lugar con 13 casos (11.9o/o) y las otras formas, el resto de los casos. El eritema marginado y los nódulos subcutáneos, asociados a otras formas, se encontraron en dos casos para cada uno.

GRAFICO N° 1

CLASIFICACION DE LOS CASOS SEGUN GRUPO DE EDAD Y ACTIVIDAD

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL
MEDELLIN - MARZO 1.968 - FEBR. 1.969

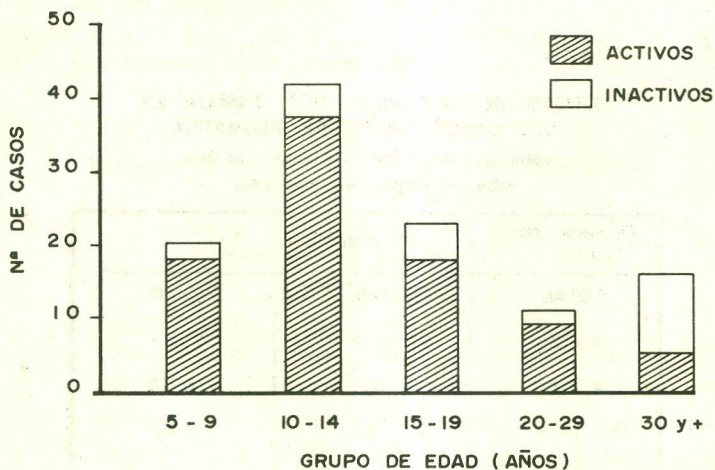


TABLA Nº 4

CLASIFICACION DE LOS CASOS SEGUN EL TIPO DE BROTE

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL
MEDELLIN - MARZO 1.968 - FEBR. 1.969

Tipo de brote	Nº	%
TOTAL	109	100.0
Primer brote	39	35.8
Segundo brote	13	11.8
Tercero ó más	3	2.8
Desconocido	51	46.8
No se investigó	3	2.8

TABLA Nº 5

DISTRIBUCION DE LOS CASOS DE FIEBRE REUMATICA SEGUN LAS FORMAS CLINICAS Y SEXO

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL
MEDELLIN - MARZO 1.968 - FEBR. 1.969

Forma clínica	Hombres		Mujeres		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Carditis Sola	16	14.7	21	19.2	37	33.9
Poliartritis Sola	3	2.8	3	2.7	6	5.5
Corea Pura	7	6.4	6	5.5	13	11.9
Carditis + Poliartritis	18	16.3	21	19.5	39	35.8
Carditis + Corea	0		6	5.5	6	5.5
Poliartritis + Corea	2	1.8	2	1.9	4	3.7
Carditis + Poliartritis + Corea	2	1.9	2	1.8	4	3.7
TOTAL	48	44.0	61	56.0	109	100.0
Eritema marginado asociado	1		1		2	-
Nódulos subcutaneos asociados	0		2		2	-



Del total de casos estudiados 86 (78.9o/o) eran activos y 23 (21.1o/o) inactivos. La mayor proporción de los casos activos estaba en el grupo de 10 a 14 años y de los inactivos en el grupo de 30 y más años. Gráfico No. 1.

La clasificación de los casos según el tipo de brote, se observa en la tabla No. 4. Desafortunadamente, en un 46.8o/o, no se pudo establecer en qué brote estaba el caso.

Las formas clínicas se presentan en las Tablas Nos. 5 y 6. Podemos observar que las formas mas frecuentes fueron la carditis sola (33.9o/o) y la carditis asociada a poliartrosis (35.8o/o). La corea pura ocupó el 3o. lugar con 13 casos (11.9o/o) y las otras formas, el resto de los casos. El eritema marginado y los nódulos subcutáneos, asociados a otras formas, se encontraron en dos casos para cada uno.

GRAFICO N° 1

CLASIFICACION DE LOS CASOS SEGUN GRUPO DE EDAD Y ACTIVIDAD

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL

MEDELLIN - MARZO 1.968 - FEBR. 1.969

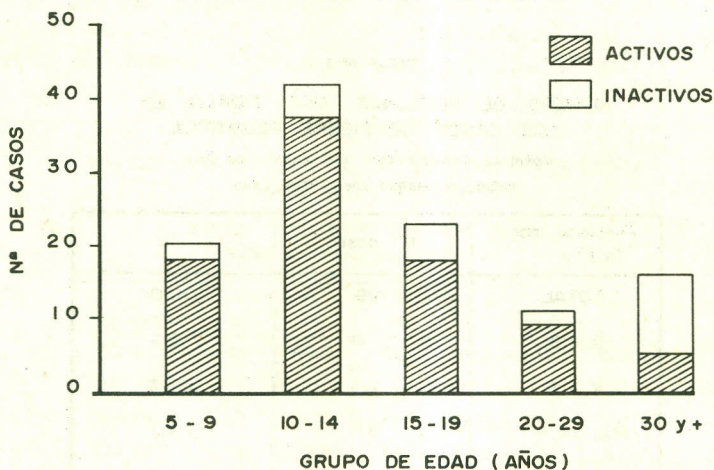


TABLA N° 4

CLASIFICACION DE LOS CASOS SEGUN EL TIPO DE BROTE

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL
MEDELLIN - MARZO 1.968 - FEBR. 1.969

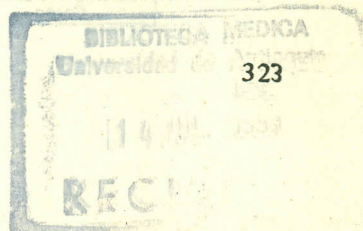
Tipo de brote	Nº	%
TOTAL	109	100.0
Primer brote	39	35.8
Segundo brote	13	11.8
Tercero ó más	3	2.8
Desconocido	51	46.8
No se investigó	3	2.8

TABLA N° 5

DISTRIBUCION DE LOS CASOS DE FIEBRE REUMATICA SEGUN LAS FORMAS CLINICAS Y SEXO

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL
MEDELLIN - MARZO 1.968 - FEBR. 1.969

Forma clínica	Hombres		Mujeres		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Carditis Sola	16	14.7	21	19.2	37	33.9
Poliartritis Sola	3	2.8	3	2.7	6	5.5
Corea Pura	7	6.4	6	5.5	13	11.9
Carditis + Poliartritis	18	16.3	21	19.5	39	35.8
Carditis + Corea	0		6	5.5	6	5.5
Poliartritis + Corea	2	1.8	2	1.9	4	3.7
Carditis + Poliartritis + Corea	2	1.9	2	1.8	4	3.7
TOTAL	48	44.0	61	56.0	109	100.0
Eritema marginado asociado	1		1		2	—
Nódulos subcutaneos asociados	0		2		2	—



La carditis y la corea muestran una frecuencia mayor en mujeres pero no es estadísticamente significativa la diferencia por sexo ($Z = -0.546$ y -0.486). La corea considerada en conjunto, la pura más la asociada, se presentó en 27 casos (24.8o/o), de los cuales, 13 corresponden a la forma pura, 6 asociada a carditis, 4 a poliartritis y 4 a poliartritis y carditis.

La poliartritis sola se presentó en 6 casos (5.5o/o). En la tabla No. 6 se aprecia la distribución de las formas clínicas según los grupos de edad. Llama la atención que las formas de carditis se presentan tanto en los menores de 15 años como en los mayores, en cambio, la corea y la poliartritis se presentan con mayor frecuencia en menores de 15.

Las diversas formas de carditis se encontraron en 86 casos, distribuidos así: 47 endocarditis (54.7o/o), 7 miocarditis (8.1o/o), 5 pancarditis (5.8o/o), 1 peri-

carditis (1.2o/o) y 26 formas combinadas (30.2o/o) (Véase tabla No. 7).

El compromiso valvular estuvo presente en 78 casos (ver tabla No. 8). La válvula mitral fue la mas afectada (76.9o/o) con predominio de la insuficiencia. El 2o. lugar lo ocupó la combinación de soplos en varias válvulas (16.7o/o).

En cuanto a la evolución durante el año de estudio vemos en la tabla No. 9 que 94 casos (86.2o/o) mejoraron; 8 casos (7.3o/o) empeoraron y hubo 6 muertos (5.5o/o). Las muertes se distribuyeron en la siguiente forma: 5 hombres y 1 mujer; 3 menores de 20 años y 3 mayores de 30 años. Durante el año 6 casos fueron intervenidos quirúrgicamente para corrección del defecto valvular. Recibieron tratamiento profiláctico con penicilina benzatínica (Benzetacil LA 1.200.000 U) 107 casos o sea el 98.2o/o.

TABLA N° 6

DISTRIBUCION DE LAS FORMAS CLINICAS SEGUN GRUPO DE EDAD

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL
MEDELLIN - MARZO 1.968 - FEBR. 1.969

Forma clínica	5-9 a.		10-14 a.		15-19 a.		20-29 a.		30y +		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
TOTAL	21	19.3	41	37.6	21	19.3	11	10.0	15	13.8	109	100.0
Carditis Sola	2	1.8	7	6.4	8	7.3	6	5.5	14	12.9	37	33.9
Poliartritis Sola	1	0.9	4	3.7	1	0.9	-	-	-	-	6	5.5
Corea Pura	5	4.6	7	6.4	-	-	1	0.9	-	-	13	11.9
Carditis + Poliartritis	9	8.3	15	13.8	10	9.1	4	3.7	1	0.9	39	35.8
Carditis + Corea	1	0.9	4	3.7	1	0.9	-	-	-	-	6	5.5
Poliartritis + Corea	1	0.9	2	1.9	1	0.9	-	-	-	-	4	3.7
Carditis + Poliartritis + Corea	2	1.8	2	1.9	-	-	-	-	-	-	4	3.7

TABLA N° 7

FORMAS DE CARDITIS ENCONTRADAS SEGUN SEXO
EN LOS CASOS DE FIEBRE REUMATICA ESTUDIADOS

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL

MEDELLIN - MARZO 1.968 - FEBR. 1.969

Sexo Forma de carditis	Hombres		Mujeres		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
TOTAL	36	41.9	50	58.1	86	100.0
Endocarditis	16	18.7	31	36.0	47	54.7
Miocarditis	4	4.7	3	3.4	7	8.1
Pancarditis	4	4.7	1	1.1	5	5.8
Pericarditis	0		1	1.2	1	1.2
Combinación	12	13.9	14	16.3	26	30.2

TABLA N° 8

DISTRIBUCION DE LOS SOPLOS ENCONTRADOS
EN LOS CASOS DE COMPROMISO VALVULAR

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL

MEDELLIN - MARZO 1.968 - FEBR. 1.969

Válvula afectada	Soplos	Sístole	Diástole	Doble	Combin. de soplos	Total	
						Nº	%
TOTAL		36	9	22	11	78	100.0
Mitral		35	8	17		60	76.9
Aortica			1	4		5	6.4
Combinación de varias válvulas		1		1	11	13	16.7

TABLA N° 9

EVOLUCION DURANTE EL AÑO DE ESTUDIO

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL

MEDELLIN - MARZO 1.968 - FEBR. 1.969

Evolución	Nº	%
TOTAL	109	100.0
Mejoría	94	86.2
Empeoramiento	8	7.3
Muertes	6	5.5
Desconocido	1	1.0

COMENTARIOS

La incidencia hospitalaria encontrada de 5.2 por 1.000 egresos, nos revela que la fiebre reumática tiene importancia epidemiológica entre nosotros y que probablemente si se hiciesen estudios de prevalencia en población general, su magnitud sería mayor puesto que los estudios en pacientes hospitalarios nos muestran los casos más graves o más serios. Sabemos que las poblaciones hospitalarias son selectas y corresponden al sector de la población que alcanza a tener algún tipo de atención médica. No podemos estimar la incidencia en población general con los datos hospitalarios por la imposibilidad de saber cuál es en realidad el área de influencia del Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

La prevalencia de estreptococo B hemolítico en la población del Departamento de Antioquia (4,8) muestra una frecuencia de 26.5o/o en escolares de la ciudad de Medellín y de 14.1o/o en Liborina (Antioquia). Esto hace pensar que la incidencia esperada de fiebre reumática sea muy alta entre nosotros, en contraste con los países desarrollados en los cuales el problema va en descenso (9, 10, 11).

En la encuesta de morbilidad y recursos humanos efectuada en Colombia en el año de 1965, se encontró una prevalencia de 4.2 por 1.000 habitantes para enfermedad reumática del corazón. En el estudio de morbilidad urbana realizado por Puffer y Griffith, la ciudad de Bogotá obtuvo una mortalidad elevada de Fiebre Reumática especialmente en mujeres (12).

En el trabajo de escolares de Medellín, ya citado (4) se encontró una prevalencia de enfermedad reumática del corazón de 15 x 1.000 en 1965, desafortunadamente, no tenemos estudios más recientes para conocer la tendencia que sigue la enfermedad, pero la impresión por las observaciones clínicas y los registros hospitalarios, es de que el problema va en aumento.

En el estudio cooperativo del cual forma parte éste (6), Medellín tuvo una de las incidencias hospitalarias más altas junto con Bogotá y Popayán. Los pacientes estudiados pertenecen al estrato socio-económico bajo, lo cual está de acuerdo con la epidemiología de la enfermedad que tiene su mayor asiento en poblaciones de malas condiciones sociales. Esto se corrobora aún más con los datos sobre hacinaamiento descrito en el presente trabajo.

La ciudad de Medellín ha sufrido un proceso de industrialización que la ha llevado a un crecimiento urbano acelerado, proliferando los suburbios densamente poblados, lo cual facilita el desarrollo de la fiebre reumática, razón por la cual un gran porcentaje de los pacientes provienen de la zona urbana de Medellín.

La distribución por sexo fue muy homogénea con ligero predominio de las mujeres. Hacemos la observación de que el Hospital atiende una proporción mayor de mujeres que de hombres, debido a que éstas están más desprotegidas por los sistemas de seguridad social del país, sin embargo, la diferencia por sexo en los grupos de niños y adolescentes no está afectada por este hecho y se observa más casos en mujeres, especialmente en carditis, lo cual hace pensar en una diferencia real por sexos, aunque el número pequeño de casos impidió que se viera una dife-

rencia estadísticamente significativa. La distribución de las formas clínicas con frecuencia mayor de carditis, está de acuerdo con los hallazgos de otros autores y con los datos del estudio cooperativo del país. La corea de Sydenham muestra una proporción mayor en Medellín con respecto a los hallazgos del mismo estudio, lo cual confirma una vez más la alta frecuencia de la entidad entre nosotros (13).

Creemos que el alto porcentaje de tratamiento profiláctico adecuado con penicilina benzatínica encontrado en este estudio se deba en gran parte al programa establecido para seguimiento de los pacientes con fiebre reumática en este Hospital. Este tipo de programa ha mostrado en otros lugares sus beneficios en cuanto a la disminución de las recidivas y la permanencia bajo control médico de los pacientes (14).

La letalidad durante el año de estudio fue considerable (5.5o/o) explicable en gran parte porque los pacientes acuden al Hospital cuando la enfermedad está avanzada, como lo anotamos anteriormente.

SUMMARY

Results of a study about incidence of rheumatic fever in "Hospital Universitario San Vicente de Paúl" of Medellín, are presented. The study covers a period of one year between March 1st of 1968 and 28 february 1969. It is part of a cooperative study of rheumatic fever in Colombia.

There were 109 cases, 49 men and 61 women. The major incidence was in the 10 - 14 years age-group (37.6o/o). 79.8o/o of cases came from the urban

area and belonged to a low socio-economic level. There was overcrowding in their families.

The annual hospital incidence was 5.2 per 1000 discharges. A high proportion (78.9o/o) had an active form of disease specially in the youngest group.

The more common clinical forms was isolated carditis (33.9o/o) or associated to arthritis (35.8o/o). There were 27 cases of chorea.

Endocarditis of the mitral valve was the most common form of heart involvement. Letality rate was 5.5o/o for the whole year. 98.2o/o of the patients received prophylactic treatment with benzatinic pennisillin.

We have reached the following conclusions.

- 1o. Rheumatic fever has a high incidence in the city of Medellín.
- 2o. Periodic prevalence studies in general population are needed to measure the real magnitude of the disease and to determine the trend in time.
- 3o. Preventive and control programs should be established by the local Public Health services.
- 4o. A Hospital control program like the one developed at our hospital is efficient to assure adequate prophylactic treatment to all the detected new cases.

BIBLIOGRAFIA

1. Martínez, V., H.: Cardiopatía reumática. Revisión y estudio completo de 220 casos vistos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de 1952 a 1958. Tesis de grado. Medellín, febrero 1960.
2. Mejía, B.; Orberndorfer, L.: Fiebre Reumática, I Parte, Ant. Médica. Vol. 12:3,1962.
3. Mejía, B.; Orberndorfer, L.; Toro, F.: La Fiebre Reumática II Parte. Informe preliminar de los 50 casos estudiados hasta abril de 1960. Ant. Médica Vol. 12:21,1962.
4. Diaz, F.; Uribe, A.; Franco T.; Restrepo G.; Lenis N.; Guerrero E.; Vélez S: Prevalencia de Fiebre Reumática y de portadores de estreptococo B hemolítico grupo A en niños de las escuelas públicas y urbanas de Medellín en 1964. Ant. Médica, 16:215,1966.
5. Orberndorfer, L.: Ocho años de Fiebre Reumática. Ant. Médica 18:535, 1968.
6. Franco, T. E. de Restrepo, H; Ríos, A.; Torres, H.; Salazar, R.; Katz, M; Gutiérrez, J.; Granados, F.; Carmona, A.: Fiebre Reumática en Colombia. Estudio Cooperativo de Facultades de Medicina. Ant. Med. Vol. 24, 143, 1974.
7. Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of Rheumatic fever. Circulation, 32:664,1965.

8. Gaviria, G., y Col.: Prevalencia de portadores de estreptococo beta hemolítico en escolares del municipio de Líborina, Antioquia, Ant. Médica 21:155, 1971.
9. Markowitz, M.; Gordis, L.: Rheumatic fever: WB Saunders Company, Philadelphia 1972.
10. Massel, B. F.; Amezcua, F., Pelargonio, S: Evolving picture of rheumatic fever. Data from 40 years at the House of the Good Samaritan, J.A.M.A. 188:287, 1964.
11. Mayer, F. E.; Herrera, L.; Brownell, K. D.: Declining severity of first attack of rheumatic fever. Am. J. Dis. Child. 105:146, 1963.
12. Puffer, R.; Griffith, G. W.: Características de la mortalidad urbana. Organización Panamericana de la Salud Pública. Científicas No. 151, mayo 1968.
13. Diaz, O.; Orberndorfer, L.; Mejía, W: Corea de Sydenham. Análisis de 119 casos. Ant. Médica 20: 275, 1970.
14. Hassell et al: Rheumatic fever and rheumatic heart disease in Barbados. Detection and prophylaxis. British Med. J. 387-389 Saturday 12, august 1972.



OBTENCION DE ANTIGLOBULINA HUMANA BETA 1-C EN

LIQUIDO ASCITICO EN RATON

Dr. Miguel A. Guzmán*
Lic. Elizabeth Castañeda**

RESUMEN

La utilización del sistema de producción de anticuerpos contra la globulina humana Beta-1-C (Factor 3 del complemento humano) mediante el estímulo de inoculaciones seriadas con un complejo Zymosan Beta-1-C en ratones con ascitis producida por Sarcoma 180 de Crocker, se presenta en este trabajo.

Se discute la facilidad del procedimiento y su posible aplicación a la producción de anticuerpos contra proteínas plasmáticas humanas.

INTRODUCCION

La producción de líquido ascítico en ratón inoculado con células del Sarcoma 180 de Crocker junto con la simultánea inmunización con un determinado antígeno, se ha utilizado exitosamente en la obtención de anticuerpos específicos contra algunos virus, Sartonelli, Fischer y Downs (1), sin embargo, este sistema biológico no se ha usado tan ampliamente en la producción de anticuerpos contra otros

antígenos no virales. La posibilidad de utilizarlo en la producción de anticuerpos contra determinadas globulinas humanas constituye el propósito del presente trabajo.

MATERIALES Y METODOS

1- *Animales de Experimentación:*

Para la producción de líquido ascítico hiperinmune se utilizaron rato-

* Laboratorio de Inmunología, División Laboratorio Nal. de Salud. INPES - Bogotá.

** Laboratorio de Bioquímica, División Laboratorio Nal. de Salud. INPES - Bogotá.

nes blancos suizos. En la producción de suero monoespecífico control antiglobulina humana Beta 1-C se utilizaron conejos albinos adultos de 4 meses de edad.

2- *Antígenos:*

El antígeno utilizado en la obtención del líquido hiperinmune fue factor C-3 de Complemento humano (Beta 1-C globulina) obtenida por adsorción sobre Zymosan, a partir de suero humano fresco.

3- *Sarcoma 180 de Crocker:*

Para inducir la ascitis en los ratones se utilizó la cepa de células de Sarcoma 180 de Crocker suministrada por el doctor Enrique Prías L. del Sub-Grupo de Arbovirus del Laboratorio Nacional de Salud.

4- *Sueros Monoespecíficos de Control:*

El suero monoespecífico anti-Beta 1-C fue preparado en nuestro Laboratorio de Inmunología de acuerdo a la técnica descrita por Muller-Eberhard, Nilsson y Aronsson (2).

5- *Sueros Anti-Ratón:*

Los sueros anti-suero de ratón utilizados en el estudio de la composición del líquido ascítico fueron preparados en conejo siguiendo la técnica de Proom, (3).

6- *Inmunoelectroforesis:*

Los estudios inmunoelectroforéticos se hicieron en una cámara LKB

sobre Agar Noble (Difco) según la clásica técnica de Grabar y Williams, (4).

El suero humano fresco fue obtenido de donantes voluntarios supuestamente sanos, 10 ml. de sangre de cada uno de 6 donantes se obtuvieron por punción venosa en tubos estériles dejándose quietos a temperatura ambiente hasta la retracción del coágulo, el suero fue colectado por centrifugación refrigerada, mezclado y adicionado de EDTA en cantidad que diera una concentración final de una solución 0.005 M con el propósito de evitar la rápida conversión de la globulina Beta-1-C en Beta 1-A, Nilsson y Muller-Eberhard (5), este suero fue posteriormente tratado con Zymosan (Sigma) para adsorber la globulina Beta 1-C siguiendo la técnica descrita por Mardiney y Muller-Eberhard (6).

El complejo final Zymosan globulina Beta 1-C fue guardado en congelador a -20 grados centígrados para usarse posteriormente en la inoculación de los ratones.

30 ratones machos de 1 mes de nacidos fueron utilizado en el experimento, dichos ratones se dividieron en tres grupos de 10 ratones cada uno para someterlos a inoculaciones con el Complejo Zymosan globulina Beta-1-C utilizando tres dosis totales diferentes para determinar la mejor respuesta.

El esquema de inoculación fue el siguiente:

El Grupo No. 1 se inoculó cada ratón por vía subcutánea con 0.43 mg. del complejo en 0.2 ml. de adyuvante incompleto de Freund, una segunda inoculación igual se realizó una semana después, seguida de 3

inoculaciones con intervalo de una semana cada una en las cuales se les inoculó 0.85 mg. del complejo en 0.2 ml. de adyuvante incompleto por vía subcutánea, la primera y las últimas administradas por vía intraperitoneal, cuatro días después se inocularon los ratones por vía intraperitoneal con 0.3 ml. de una suspensión al 40/o de células de Sarcoma 180 de Crocker y 3 días después se inocularon con una dosis de 0.85 mg. de complejo en 0.2 ml. de adyuvante por vía intraperitoneal, una semana después se puncionaron para obtener el líquido ascítico, la dosis total de complejo recibida por cada ratón

fue de 4.5 mg. El Grupo No. 2 recibió el mismo esquema de inoculaciones pero a dosis de 0.85 mg. en 0.5 ml. de adyuvante incompleto, la dosis total recibida por cada ratón fue de 5 mg. de complejo. El Grupo No. 3 fue inoculado igualmente siguiendo el mismo esquema, pero con una dosis de 1 mg. de complejo en 0.5 ml. de adyuvante incompleto, la dosis total recibida por cada ratón de este grupo fue de 6 mg.

En el cuadro No. 1 se detallan el ritmo de inoculaciones tanto con el antígeno como con las células de Sarcoma 180.

Cuadro No. 1

PRODUCCION LIQUIDO ASCITICO ANTI-BETA-1-C

Grupos de Ratones	INOCULACIONES							Dosis total por ratón
	1	2	3	4	5	6	7	
Nº 1	0.43 mgrs 0.2 ml Adi SC	0.43mgrs 0.2 ml Adi SC	0.85 mgrs 0.2 ml Adi SC	0.85 mgrs 0.2 ml Adi IP	0.85 mgrs 0.2 ml Adi IP	Sarcoma 180 4% 0.2 ml IP	0.85 mgrs 0.2 ml Adi IP	Paracentesis C ₃ - Zy
Nº 2	0.85 mgrs 0.4 ml Adi SC	0.85 mgrs 0.4 ml Adi SC	0.85 mgrs 0.4 ml Adi SC	0.85 mgrs 0.4 ml Adi IP	0.85 mgrs 0.4 ml Adi IP	Sarcoma 180 4% 0.2 ml IP	0.85 mgrs 0.2 ml Adi IP	Paracentesis C ₃ - Zy
Nº 3	1 mgrs 0.5 ml Adi SC	1 mgrs 0.5 ml Adi SC	1 mgrs 0.5 ml Adi SC	1 mgrs 0.5 ml Adi IP	1 mgrs 0.5 ml Adi IP	Sarcoma 180 4% 0.2 ml IP	0.85 mgrs 0.2 ml Adi IP	Paracentesis C ₃ - Zy

C₃-Zy = Complejo B₁-C-Zymosan
Adi = Adyuvante de Freund Incompleto
SC = Vía Subcutánea
IP = Vía Intraperitoneal

Ritmo de inoculaciones con Globulina Humana Beta-1-C y con células de Sarcoma 180 de Crocker.

Cuando se consideró que la producción de ascitis era lo suficiente, el líquido fue extraído por punción intraperitoneal de cada uno de los 30 ratones e identificado, este líquido fue procesado en la forma recomendada por Brandt, Buescher y Hetrick (7), obteniéndose un líquido amarillento transparente el cual se guardó en congelador a -20°C . para ser usado posteriormente en las pruebas de inmunoelectroforesis.

Con el propósito de determinar la identidad inmunológica del líquido ascítico obtenido en el ratón por la acción del Sarcoma 180, con el suero del ratón normal, se hicieron estudios inmunoelectroforéticos sobre Agar Noble (Difco) al 1.5o/o en Buffer de Veronal T/2=0.005, pH 8.6 colocando en los orificios centrales, en uno 2 microlitros de líquido ascítico y en el otro 2 microlitros de suero fresco de ratón, posteriormente se sometieron a electroforesis en una cámara LKB a 250 voltios corriente continua por 60 minutos después de la cual en el canal central, se colocó un suero específico anti-suero de ratón obtenido en conejo, guardándose las placas en cámara húmeda para ser leídas a las 24 horas.

En el mismo sentido suero anti-ratón preparado en conejo y de conocida actividad biológica fue adsorbido mediante la incubación de un volumen de suero anti-ratón con un volumen igual de líquido ascítico en baño maría a 37°C durante 2 horas, posteriormente se centrifugó a 3.000 RPM durante 10 minutos y el sobrenadante se estudió inmunoelectroforéticamente frente a líquido ascítico y suero normal de ratón.

Cada uno de los líquidos ascíticos de cada uno de los ratones inmunizados con el

complejo Zymosan globulina Beta-1-C fueron estudiados inmunoelectroforéticamente para determinar si contenían niveles adecuados de anticuerpos mono-específicos contra la globulina humana Beta-1-C, para este propósito utilizando la técnica de inmunoelectroforesis con un solo orificio central en el cual se colocaron 2 microlitros de suero humano fresco, una vez realizada la electroforesis se abrieron los canales laterales en los cuales se colocaron en el superior, suero mono-específico anti-Beta 1-C obtenido en conejo, en el inferior líquido ascítico hiperinmune de los ratones, este estudio se realizó para cada uno de los ratones del experimento, las placas fueron guardadas en cámara húmeda por 24 horas para ser leídas y posteriormente procesadas para conservación permanente. Para determinar la monoespecificidad del líquido hiperinmune, se practicaron inmunoelectroforesis de suero humano frente a suero anti-humano total y a líquido hiperinmune en forma similar a la anteriormente mencionada.

RESULTADOS

La respuesta inmunológica de los ratones fue muy buena obteniéndose una producción de líquido ascítico grande si se tiene en cuenta que en promedio, la cantidad de líquido extraído de cada ratón fue de 12 ml. Solamente en el Grupo III se presentó una mortalidad del 20o/o, hecho, que otros autores encuentran, ya que el ratón en ocasiones sucumbe a la lesión producida por el Sarcoma 180. La identidad inmunológica del líquido y suero del ratón es completa como se desprende de los estudios inmunoelectroforéticos, tal como aparece en la Figura No. 1 el patrón inmunoelectroforético del suero y del líquido frente a un suero hiperinmune

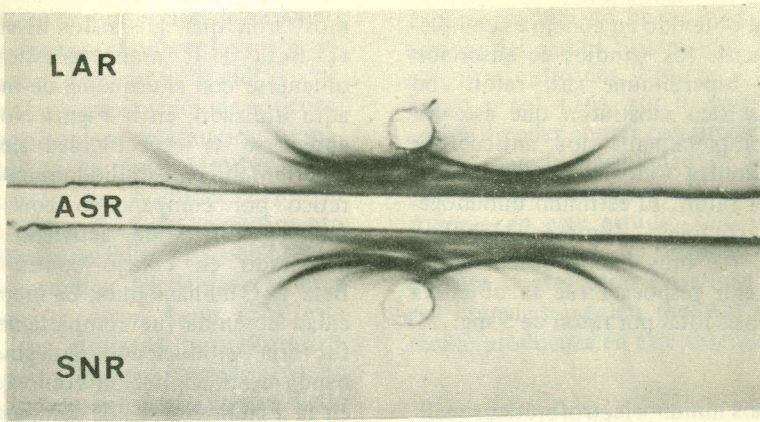


Fig. No. 1

Inmunoelectroforesis para mostrar la identidad inmunológica del Líquido Ascítico y el suero del ratón. En el orificio superior Líquido Ascítico, en el inferior suero normal de ratón, en el canal central suero antisuero de ratón obtenido en conejo.

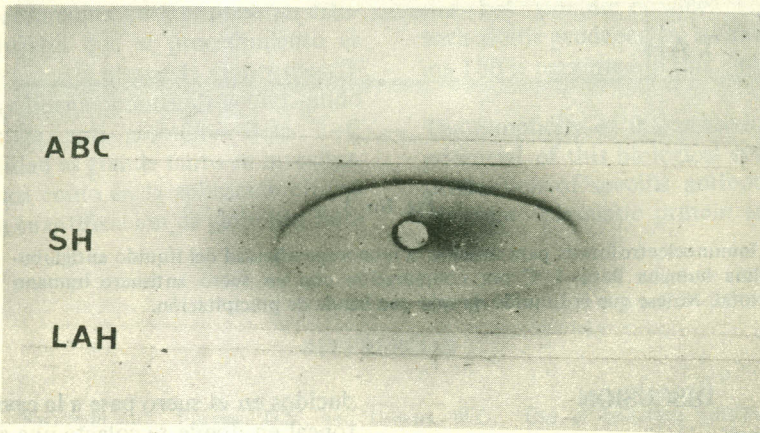


Fig. No. 2

Inmunoelectroforesis que muestra la reacción del Líquido Ascítico hiperinmune frente a suero humano normal por comparación con un antisuero anti-globulina Beta-1-C obtenida en conejo. Nótese la nitidez de la banda de precipitación.

anti-ratón obtenido en conejo es completa, igualmente los estudios de adsorción del suero hiperinmune anti-ratón con líquido ascítico mostraron que éste remueve completamente los anticuerpos dirigidos contra todos los componentes séricos del ratón. El estímulo inmunogénico del complejo Zymosan globulina Beta 1-C fue muy bueno obteniéndose que la mejor respuesta fue la obtenida con una dosis total por ratón de 5 mg.

Los estudios inmunolectroforéticos realizados con este líquido hiperinmune de-

mostraron que adecuados niveles de anti-Beta 1-C mono-específica pueden obtenerse con el esquema de inoculación aquí utilizado, en la Figura No. 2 puede apreciarse la especificidad del líquido hiperinmune en estudio inmunolectroforético por comparación con un suero mono-específico de actividad conocida preparado en conejo contra globulina Beta 1-C humana pura. La mono-especificidad obtenida fue completamente satisfactoria produciendo únicamente una banda de precipitación como se muestra en la Figura No. 3 por comparación con suero anti-humano total.

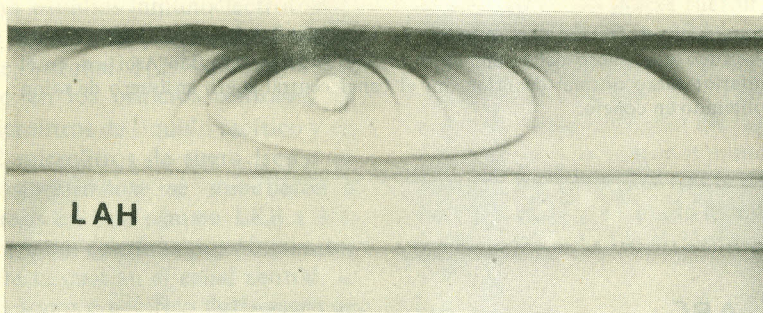


Fig. No. 3

Inmunolectroforesis para mostrar la mono-especificidad del líquido antiglobulina humana Beta-1-C por comparación con un suero antisuero humano total. Nótese que el Líquido da solo una banda de precipitación.

DISCUSION

La propiedad biológica del Sarcoma 180 de Crocker (7) de determinar una dramática ascitis en el ratón Suizo, ha sido utilizada por muchos autores para permitir que una inmunización simultánea con un antígeno viral por vía subcutánea permita que el contenido de anticuerpos pro-

ducidos en el suero pase a la cavidad peritoneal en donde se colecta una apreciable cantidad de líquido rico en tales anticuerpos Sartorelli y col. (1), Tikasingh, Spence y Downs (8), la ventaja del sistema es la facilidad de inocular pequeñas cantidades de antígeno en un huésped de fácil manejo en Laboratorio. Hasta el presente el sistema ha sido utilizado principalmen-

te con éxito en la producción de anticuerpos específicos contra diferentes integrantes del Grupo Arbovirus, Brandt y col. (9), pero no en la producción de anticuerpos contra proteínas plasmáticas humanas. La utilidad de poder adsorber sobre un polisacárido de levaduras, Zymosan (Sigma) el factor C-3 del complemento fue un hallazgo de Pillemer y col. (10,11, 12) en sus estudios del llamado sistema properidínico, y otros, Leon (13), esta propiedad fue utilizada posteriormente por Mardiney y Muller-Eberhard (6), en la producción de antisueros contra dicho factor identificado por Muller-Eberhard y Nilsson (14) como una Beta 1-C globulina, la facilidad de purificar así la globulina y la utilidad actual de obtener anticuerpos contra este factor del complemento humano indujo a pensar en utilizar el sistema de inmunizar ratones con la inducción simultánea de ascitis mediante células de Sarcoma 180, el presente estudio demuestra que el procedimiento es factible ya que la respuesta monoespecífica es muy buena obteniéndose un líquido hiperinmune anti-globulina-Beta 1-C cuya utilidad es grande tanto en investigación básica como en la aplicación clínica ya que la cuantificación de globulina Beta

1-C es ya hoy un hecho rutinario en el estudio del Lupus Eritematoso y de algunas otras entidades, Epstein y col. (15), Lange y col. (16), por lo tanto siempre será útil poder contar con procedimientos alternos en la posibilidad de la producción de anticuerpos contra este factor. Aunque en este estudio sólo utilizamos globulina Beta 1-C, creemos que anticuerpos contra otras proteínas plasmáticas humanas pueden también ventajosamente producirse en este sistema.

SUMMARY

The induction of specific antibodies against Beta 1-C human globulin (C-3 Factor from human Complement) with repeated inoculations of a Zymosan-Beta-1-C globulin complex in white mice with ascitis produced by a strain of Sarcoma 180 is presented in this paper.

The Simplicity of this procedure and the potencial of this biological system in the production of specific antibodies against different plasmatic protein is discussed.

REFERENCIAS

1. Sartorelli, A.C., Fischer, D.S., and Downs, W.G. "Use of Sarcoma 180/TG to prepare hyperimmune ascitic fluid in the mouse". *J. Immunol.* 96:676-682, 1966.
2. Muller-Eberhard, H.J., Nilsson, U., and Aronsson, T. Isolation and characterization of two B-1 glycoproteins of human serum". *J. Exp. Med.* 111:201-215, 1960.
3. Proom, H. The preparation of precipitating sera for the identification of animal species. *J. Path. Bact.* 55:419-426, 1943.

4. Grabar, P., and Williams, C.A. Methods permettant l'étude Conjugée des propriétés électrophorétiques et immuno-chimiques de un mélange de protéins. Application au serum sanguin. *Biochim. Biophys. Acta* (Amst) 10:193-194, 1953.
5. Nilsson, U.R., and Muller-Eberhard, H.J. Isolation of Beta-1 F-Globulina from human serum its characterization as the fifth component of complement. *J. Exp. Med.*, 122: 277, 1965.
6. Mardiney, M.R., Muller-Eberhard, H.J. "Mouse B C-globulin: production of antiserum and characterization in the complement reaction." *Journal of Immunol.* 94:877-882, 1965.
7. Transplantable and Transmissible Tumors of Animals Atlas of Tumor Pathology, Section XII-Fascicle 40 Armed Forces Institute of Pathology Pag. 324-329. Washington D.C., 1959.
8. Tikasingh, E.S., Spence, L., and Downs, W.G. "The use of adjuvant and sarcoma 180 cells in the production of mouse hyperimmune ascitic fluid to arboviruses" *Am.J. Trop. Med. and Hyg.* 15:219-226, 1966.
9. Brandt, W.E., Buescher, E. J., and Hetrick, F. "Production and characterization of arvovirus antibody in mouse ascitic fluid". *Amer. J. Trop. Med. and Hyg.* 16:339-347, 1967.
10. Pillemer, L., Blum, L., Lepow, I.H., Ross, R.A., Todd, E.W., and Wardlaw, AC. "The properdin system and immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein properdin, and its role in immune phenomena". *Science*, 120:279-285, 1954.
11. Pillemer, L., Blum, L., Lepow, I.H., Wmz, L. and Todd, E. W. "The properdin system and immunity III. The Zymosan Assay of properdin". *J. Exp. Med.* 103:1, 1956.
12. Arday, F. R., Pillemer, L., and Lepow, I.H. "The properdin system and immunity. VIII. Studies on the purification and properties of the third component of human complement". *J. Immunol.* 82:458, 1959.
13. Leon, M.A., Quantitative studies on the properdin-complement system" III. Kinetics of the reaction between C¹3 and the properdin Zymosan complex". *J. Immunol.* 81:23, 1958.
14. Muller-Eberhard, H.J., and Nilsson, U. "Relation of a B-5 glycoprotein of human serum to the complement system". *J. Exp. Med.* 111:217,1960.
15. Epstein, S., Dubinski, S., and Fitzgerald, J.O.L. "Estimation of B-1-C-globulin in glomerulo nephritis", *Canad. Me. Ass. J.* 96:1199,1967.
16. Lange, Wasserman, E., and Slobody, L.B. "The significance of serum complement levels for the diagnosis and prognosis of acute and subacute glomerulonephritis and lupus erythematosus disseminatus". *An. Intern. Med.* 12:84-85,1960.

ENCUESTA SOBRE TUBERCULOSIS, HISTOPLASMOSIS
Y PARACOCCIDIOIDOMICOSIS EN GANADO LECHERO
DEL VALLE DEL ABURRA

Augusto Gutiérrez H.*
Gonzalo Ceballos C.*
Héctor I. Ferrer P.*
Orlando Rangel R.*

Con la asesoría de Gloria Ferreira de la C.** y Angela Restrepo M.**

RESUMEN

A. TUBERCULOSIS

Se efectuaron pruebas tuberculínicas comparadas, utilizando P.P.D. mamífera y P.P.D. aviar, en 293 bovinos lecheros del Valle de Aburrá, en Antioquia. Del total de bovinos encuestados se hallaron 7 (2.40/o) tuberculino-positivo y 8 (2.70/o) sospechosos. Los animales pertenecían a 2 diferentes razas: Holstein y Ayrshire, encontrándose el mayor porcentaje de reactores positivos en la raza Holstein confinada. Los Ayrshire no participaban de esta condición de manejo.

Se analizan los trabajos tuberculínicos llevado a cabo en el país y se hacen algunos llamados sobre aspectos de importancia para la salud pública.

* Trabajo presentado para optar al título de Médicos Veterinarios.

** Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia y Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.



B. HONGOS

Las intradermoreacciones con histoplasmina y paracoccidioidina realizadas en los 293 bovinos permiten localizar 3 animales (1o/o) histoplasmino-positivos y 12 (4.1o/o) sospechosos. A la paracoccidioidina se encuentran 6 bovinos positivos (2o/o). No se hayan bovinos paracoccidioidino-sospechosos.

Se descarta la presencia de una micosis activa en base a la negatividad de las pruebas serológicas practicadas (fijación de complemento e inmunodifusión en gel de agar).

Se recomienda intensificar la búsqueda de los agentes causales, especialmente en animales de sacrificio y con sintomatología respiratoria. Igualmente, ampliar los estudios en más hatos y en diferentes zonas ecológicas.

INTRODUCCION

A pesar de que en los últimos 20 años se han realizado en el Departamento de Antioquia varias encuestas tuberculínicas en ganado en busca de la incidencia y prevalencia de esta importante zoonosis, la variedad de métodos, antígenos y sitios de inoculación empleados, al igual que el número no representativo de animales estudiados, han impedido la obtención de cifras y valores realmente significativos. (1,2,3).

Por otra parte, dos micosis sistémicas, la histoplasmosis y la paracoccidioidomicosis, han sido informadas con alguna frecuencia en humanos en el Valle de Aburrá, (4). Puesto que estas son afecciones adquiridas por vía aerógena, es de suponer que el ganado bovino podría también infectarse por dicha ruta, en número proporcional a la endemidad de la zona en estudio.

Con respecto a la tuberculosis en Antioquia, sólo se tiene informe de dos diferentes investigaciones en donde se encontró 1.8o/o de animales positivos a la tuberculina, en una prueba intradérmica comparada y un 2.7o/o de sospechosos, sobre

un total de 10.904 animales estudiados. La segunda investigación encuentra un 4.9o/o de reactores positivos sobre 895 animales estudiados. (1,2).

En lo que toca a la histoplasmina, sólo se tienen informes de una encuesta realizada en el Valle del Cauca en varias clases de animales, la que mostró un 3.3o/o de sensibilidad al correspondiente antígeno (5).

Hasta donde sabemos, en Colombia no se han realizado estudios con paracoccidioidina en animales ni se conocen informes sobre la existencia de la enfermedad en ellos. Sin embargo, estas dos micosis son frecuentes en humanos (4) y el Valle de Aburrá es una zona de alta y mediana endemia para la paracoccidioidomicosis y la histoplasmosis, respectivamente (6,7). Consideramos importante conocer las posibles tasas de morbilidad de estas enfermedades en tal región, la que agrupa más de la mitad de la población humana antioqueña y un gran porcentaje del universo bovino lechero del Departamento.

MATERIALES Y METODOS

Para la realización de esta encuesta en ganado lechero adulto, se eligió una única

región ecológica (bosque húmedo subtropical), constituida por el Valle de Aburrá, formado por dos ramales de la cordillera central y que comprende 10 Municipios diferentes, situados a una altura promedio de 1.545 metros sobre el nivel del mar y que tiene 22 grados centígrados de temperatura.

Universo Bovino.

Ante la imposibilidad del exacto conocimiento sobre la población lechera adulta en este Valle, los autores encuestaron 14 diferentes hatos, organizados a lo largo y ancho del Valle, considerando que tales hatos poseen, si no el 100o/o del Universo Bovino utilizable, sí un gran porcentaje del mismo. En base a la población de estos hatos, más un agregado que cubriría perfectamente los hatos no organizados, la población lechera adulta del Valle del Aburrá se calculó en 1.200 animales, de los cuales, se seleccionó una muestra de 293, lo que nos da un porcentaje de seguridad del 95o/o, con el consiguiente margen de error de 5o/o. De la población disponible se hizo una distribución porcentual de la muestra y se eligieron al azar según edad, raza y tipo de explotación.

Antígenos y técnicas empleadas.

Se utilizaron los siguientes antígenos donados por el Centro Panamericano de Zoonosis (Argentina) y preparados en Weybridge (Inglaterra): tuberculina (P.P.D. mamífera y tuberculina (P.P.D.) aviar. Se usaron a una concentración de 2.0 mg/ml. equivalente a 100.000UI/ml. para la tuberculina mamífera y 0.5 mg/ml. equivalente a 25.000 UI/ml para

tuberculina aviar 1/ml. Las ampollas contenían 5mls. con una potencia total de 500.000 U.I para la P.P.D. mamífera y de 125.000 U.I para la P.P.D. aviar*.

Cada uno de los animales seleccionados se inoculó mediante el sistema de la prueba intradérmica comparada en la cual dos tuberculinas, P.P.D. mamífera y P.P.D. aviaria, son inyectadas separada y simultáneamente en sitios comparables y medidas sus reacciones objetivamente, mediante un aparato calibrador. La inoculación se hizo en la región del cuello, inyectando 0.1 ml. de cada una de las tuberculinas y procurando utilizar como sitio de inoculación el límite entre el tercio anterior y el tercio medio del cuello en lugar equidistante entre la cresta y el surco yugular. Previamente se depiló un cuadrado de 4 cms. de lado para cada antígeno y se midió el grosor de la piel con el cutímetro de Hauptner (8).

Las inoculaciones se hicieron en base a tres modelos diferentes para evitar prevención en las lecturas. Cada antígeno se aplicaba con 12 cms. de distancia entre uno y otro, comprobando su correcta aplicación por la palpación de la pequeña pápula formada por la inyección del antígeno.

Las lecturas se hicieron a las 24,48 y 72 horas, en términos de aumento de la piel con respecto a la lectura inicial mediante el cutímetro de Hauptner (9).

Vale la pena anotar los siguientes hechos:

- La tuberculina (P.P.D.) mamífera es considerada como el antígeno ho-

* Comunicación personal del doctor Ramón Rodríguez, Director del Centro Panamericano de Zoonosis, Provincia de Ramos Mejía, Argentina (Camro. 0.700 CPZ-1525-72).

mólogo para *Mycobacterium tuberculosis*, Var. *bovis*; una intradermo-reacción positiva indica sensibilización a este agente.

- La tuberculina (P.P.D.) aviaria es considerada como el antígeno específico para el *Mycobacterium tuberculosis* Var *avium*, indicador de una previa, o actual, tuberculosis aviar en el bovino. También y por su muy estrecha relación antigénica con el *Mycobacterium johnei* y otros organismos relacionados se considera capaz de detectar reacciones cruzadas. El (P.P.D.) aviar se usa como un indicador de sensibilización para-específica (9).
- Reacciones francamente positivas a la tuberculina aviar en presencia de reacciones negativas o positivas débiles a tuberculina mamífera, pueden considerarse como causadas por el *M. tuberculosis var avium* o por un agente sensibilizante para-específico (15).
- Una reacción positiva a la tuberculina mamífera en ausencia de reacción o, de una reacción débil, a la tuberculina aviar puede aceptarse como índice de tuberculosis bovina (9).

Considerados estos parámetros, las reacciones tuberculínicas se evaluaron en base al aumento (en mms.) del grosor de la piel de la tuberculina mamífera sobre la aviar así: Negativo de 0 mm a 3 mm; sospechosos; de 3.1 mm a 4.0 mm. y positivo; de 4.1 mm o más.

Se utilizaron jeringas plásticas desechables tipo tuberculina, convenientemente iden-

tificadas según el antígeno y provistas de agujas calibre 26, de media pulgada.

En cuanto a las pruebas cutáneas para hongos, los antígenos utilizados fueron la histoplasmina (H 42, Center for Disease Control, Atlanta), en dilución 1:3 y preservada con fenol al 0.5o/o (10). La paracoccidioidina, fue preparada de acuerdo a las técnicas de Restrepo y Schneidau (11) y preservada con mertiolato al 1: 10.000, empleándose en concentración de 2.0 mgr. por prueba cutánea. Las dosis empleadas fueron 34 (histoplasmina) y 50 (paracoccidioidina) veces superiores a las empleadas en los humanos. La aplicación y la lectura se hicieron en la forma descrita para la tuberculina.

Para controlar el efecto de los preservativos, fenol y mertiolato, se verificaron pruebas intradérmicas idénticas a las descritas, diluyendo tales reactivos, separadamente en suero salino estéril (0.85o/o). Este control se realizó en 26 animales.

Se consideró como prueba positiva la que daba 4.0 m.m. de induración por encima de aquella medida por el cutímetro Hauptner en el día de aplicar la prueba. Los animales que así reaccionaron fueron sangrados para posterior estudio serológico. Las pruebas realizadas fueron la fijación del complemento y la inmunodifusión en gel de agar, utilizando antígenos derivados de la fase micelial y levaduriforme del *Histoplasma capsulatum* (12,13) y antígeno levaduriforme en el caso del *Paracoccidioides brasiliensis*. (14).

RESULTADOS

Los 293 bovinos encuestados (Cuadro No. 1) se distribuyeron equitativamente de acuerdo a la raza, mitad Holstein y

CUADRO No. 1

CARACTERISTICAS DE LOS BOVINOS ENCUESTADOS CON
TUBERCULINAS, HISTOPLASMINA Y PARACOCCIDIOIDINA

Edad (años)	Raza		TOTAL
	AYSHIRE	HOLSTEIN	
2-4	39	53	92
4-6	66	37	103
6-8	24	29	53
8-14	16	29	45
Total	145 (49.5o/o)	148 (50.5o/o)	293 (100.0o/o)
Tipo de manejo			
Confinamiento	—	88	88
Semi-confinamiento	145	60	205
Total	145 (49.5o/o)	148 (50.5o/o)	293 (100.0o/o)

mitad Ayshire. En cuanto a la edad, la mayoría de los animales (248) eran menores de 8 años; el tipo de manejo predominante fue el de semi-confinamiento, en el cual encontramos 205 animales.

A. TUBERCULINAS

1. Los resultados obtenidos con las tuberculinas quedan consignados en los cuadros No. 2 y No. 3.

Animales tuberculino-positivos: Puede apreciarse que del total de 293 bovinos, 5 de los 148 de la raza Holstein (3.4o/o) y 2 de 145 (1.4o/o) de raza Ayshire reaccionaron positivamente a la prueba intradérmica comparativa. Los 5 animales positivos Holstein estuvieron distribuidos en las siguientes edades: 2 entre

CUADRO No. 2

RESULTADOS POSITIVOS EN LA PRUEBA COMPARADA TUBERCULINA
MAMIFERA – TUBERCULINA AVIAR EN 293 BOVINOS

Edad (años)	Raza		TOTAL
	AYSHIRE (Positivos sobre totales)*	HOLSTEIN	
2-4	0/39	0/53	0/92
4-6	2/66	2/37	4/103
6-8	0/24	1/29	1/53
8-14	0/16	2/29	2/45
Total	2/145	5/148	7/293
Tipo de manejo			
Confinamiento	—	5/88	5/88
Semi-confinamiento	2/145	0/60	2/205
Total	2/145	5/148	7/293

* Prueba positiva: Más de 4.0 mm. de diferencia en induración de la tuberculina mamífera sobre la aviar. Medición con el cutímetro de Hauptner.

4-6 años, 2 entre 6-8 años y 2 entre 8 y 14 años.

Los 2 reactores positivos Ayrshire se encontraron ambos entre los 4 y 6 años. Nótese la ausencia de animales positivos entre 2 y 4 años en

ambas razas. En total, 7 de los 293 (2.40/o) bovinos reaccionaron positivamente a la prueba tuberculina comparada. Hubo predominio de reacciones positivas en los animales que permanecieron en confinamiento (5 de 88, o sea

el 5.7o/o). El mayor puntaje de positividad se encontró entre los 8 y 14 años (2 de 45, 4.4o/o), siguiendo en orden los comprendidos entre 4-6 años (3.9o/o) y 6-8 años (1.9o/o).

En cuanto a los animales tuberculino sospechosos (Cuadro No. 3) encontramos que de los 293 ejemplares, los de raza Ayrshire presentaron 2.8o/o (4 de 145) reactores sospechosos y los de raza

CUADRO No. 3

RESULTADOS SOSPECHOSOS EN LA PRUEBA COMPARADA TUBERCULINA

MAMIFERA - TUBERCULINA AVIAR EN 293 BOVINOS

Edad (años)	Raza		TOTAL
	AYSHIRE (Sospechosos sobre totales)*	HOLSTEIN	
2-4	0/39	3/53	3/92
4-6	2/66	1/37	3/103
6-8	2/24	0/29	2/53
8-14	0/16	0/29	0/45
Totales	4/145	4/148	8/293
Tipo de manejo			
Confinamiento	-	2/88	2/88
Semi-confinamiento	4/145	2/60	6/205
Totales	4/145	4/148	8/293

* Prueba sospechosa: Solamente 3-4 mm. más de diferencia en la induración de la tuberculina mamífera sobre la aviar. Medición con el cutímetro de Hauptner.

Holstein, 2.7o/o (4 de 148). Las edades fueron de 4-6 años y de 6-8 años con 3.0o/o (2 de 66) y 8.3o/o (2 de 24), respectivamente. Por otro lado, los reactores Holstein estuvieron comprendidos entre los 2-4 años y los 4-6 años, con 5.7o/o (3 de 53) y 2.7o/o (1 de 37) respectivamente. En ambas razas hubo ausencia de reacciones sospechosas en animales entre los 8 y los 14 años.

Como también puede observarse, los 4 reactores sospechosos Holstein se presentaron tanto en animales confinados, (2 de 88, 12.3o/o) como en los semiconfinados, (2 de 60, 3.3o/o). Los animales sospechosos Ayrshire, 4 de 145 (2.8o/o), se dieron en condiciones de semiconfinamiento, única condición de manejo en el caso de esta raza en nuestro estudio. Se deduce que un total de 8 reacciones sospechosas fueron halladas en los 293 animales sometidos a la prueba, lo que equivale al 2.7o/o. El mayor porcentaje de estas reacciones se encontró entre 6 y 8 años (2 de 53, o sea 3.8o/o), siguiendo en orden los de 2-4 años (3.3o/o) y 4-6 años (2.9o/o). En total para ambas razas, el mayor porcentaje de reacciones sospechosas 2.9o/o (6 de 205) correspondió a animales semiconfinados y 2.3o/o (2 de 88) a los confinados.

B. HONGOS

Los resultados de la prueba intradérmica con paracoccidioidina (Cuadro No. 4), indican que, en total, 6 de 293 animales dieron reacciones positivas discriminadas así: 5 pertenecientes a la raza Ayrshire y 1 a la Holstein. De los 5 reactores Ayrshire, 3 se hallaban en edades entre 4 y 6 años (4.5o/o). Los 2 restantes en animales de 2 a 4 años (2.6o/o) y de 6-8 años (4.2o/o).

El único caso de la raza Holstein se halló en el grupo de 4-6 años (2.7o/o), correspondiendo a 1 de los 88 animales confinados (1.1o/o).

En términos porcentuales, hallamos un total de 2o/o (6 de 293) de animales positivos a la prueba, un 3.9o/o (5 de 145) en la Ayrshire y un 0.7o/o (1 de 148) en la Holstein. Para ambas razas el mayor porcentaje, 3.9o/o (4 de 103) se encontró en animales de 4 a 6 años, 1.9o/o (1 de 53) entre 6-8 años y 1.1o/o (1 de 92) entre los 2-4 años. Obsérvese la ausencia de reacciones positivas entre 8 y 14 años e, igualmente, la diferencia de la raza Ayrshire, con respecto a la Holstein, en su respuesta a la prueba intradérmica con paracoccidioidina.

Ni en la raza Holstein ni en la Ayrshire se observaron reacciones sospechosas a la paracoccidioidina.

Con respecto a las reacciones positivas a la histoplasmina (Cuadro No. 5) se observó que de los 293 bovinos encuestados 3 (1.0o/o) resulta-

CUADRO No. 4

RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PARACOCCIDIOIDINA

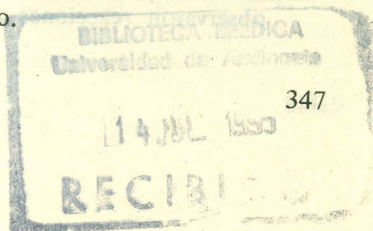
EN 293 BOVINOS

Edad (años)	Raza		TOTAL
	AYSHIRE (Positivos sobre totales)*	HOLSTEIN	
2-4	1/39	0/53	1/92
4-6	3/66	1/37	4/103
6-8	1/24	0/29	1/53
8-14	0/16	0/29	0/45
Total	5/145	1/148	6/293
Tipo de manejo			
Confinamiento	—	1/88	1/88
Semi-confinamiento	5/145	0/60	5/205
Total	5/145	1/148	6/293

* Prueba positiva: Induración de más de 4 mm. sobre la medida inicial del grosor de la piel, medida con el cutímetro de Hauptner.

ron positivos a la prueba correspondiendo a un ejemplar (0.7o/o) entre los Holstein y a dos ejemplares (1.4o/o) entre los Ayrshire. Estos últimos fueron hallados en el grupo de animales de 6 a 8 años (1 de 24, o sea 4.2o/o) y en el de 4 a 6 años

(1 de 66, o sea 1.5o/o). El único reactor Holstein (1 de 53, o sea 1.9o/o) se encontró entre los animales de 2-4 años. No se hallaron reacciones entre los 8 a 14 años, ni en los animales tenidos en confinamiento.



CUADRO No. 5

RESULTADOS OBTENIDOS CON LA HISTOPLASMINA EN
293 BOVINOS

Edad (años)	Raza		TOTAL
	AYSHIRE (Positivos sobre totales)*	HOLSTEIN	
2-4	0/39	1/53	1/92
4-6	1/66	0/37	1/103
6-8	1/24	0/29	1/53
8-14	0/16	0/29	0/45
Total	2/145	1/148	3/293
Tipo de manejo			
Confinamiento	—	0/88	0/88
Semi- confinamiento	2/145	1/60	3/205
Total	2/145	1/148	3/293

* Prueba positiva: Induración de más de 4 mm. sobre la medida inicial del grosor de la piel medida con el cutímetro de Hauptner.

El mayor porcentaje de reactores, 1.9o/o, se obtuvo en animales entre 6 y 8 años, seguido por aquellos comprendidos entre 2-4 años (1.1o/o).

En el caso de la histoplasmina se observaron reacciones sospechosas

en 12 (4.1o/o) animales, 10 de la raza Ayrshire y 2 de la Holstein, estos últimos con edades entre 2 y 4 años (2 de 53 o sea 3.8o/o). Los 10 reactores Ayrshire se hallaron repartidos en todas las edades, correspondiendo el mayor porcentaje 12.5o/o (2 de 16) al grupo con

edad entre 8 y 14 años; se notó la ausencia de reactores en animales confinados quedando relegados los casos sospechosos a aquellos en semiconfinamiento (12 de 205, o sea 5.9o/o).

En términos porcentuales totales, 4.1o/o (12 de 293) resultaron sospechosos a la prueba; 6.9o/o (10 de 145) en la Ayrshire y 1.4o/o (2 de

148) en la Holstein. Para ambas razas el mayor porcentaje, 5.4o/o (5 de 92) se encontró en animales de 2 a 4 años, siguiendo en menor frecuencia los hallados entre 8 a 14 años (4.4o/o), 6 a 8 años (3.8o/o) y 4 a 6 años (2.9o/o).

Como se desprende del Cuadro No. 6, el total de reactores positivos para las pruebas intradérmicas fue de

CUADRO No. 6

INCREMENTO EN EL TAMAÑO DE LAS REACCIONES CUTANEAS POSITIVAS ENCONTRADAS EN 293 BOVINOS INOCULADOS CON TUBERCULINAS MAMIFERA-AVIAR (COMPARADAS), PARACOCCIDIOIDINA E HISTOPLASMINA

Antígenos			
Pruebas positivas	Tuberculinas mamífera-aviar comparadas*	Paracoccidioi-dina**	Histoplasmina**
Tamaño reacciones (mm)			
1	8.8	10.4	6.7
2	7.4	5.3	5.5
3	6.6	5.1	5.1
4	5.5	4.6	—
5	4.8	4.3	—
6	4.6	4.2	—
7	4.5	—	—

* Lectura a las 72 horas.

** Lectura a las 24, 48 y 72 horas.

16;7 para la tuberculina comparada, 6 para la paracoccidioidina y 3 para la histoplasmina. Para las tuberculinas mamífera—aviar comparadas, los incrementos fueron del orden de los 8.8 mm como máximo y de 4.5 mm como mínimo; para la Paracoccidioidina los incrementos fueron desde 10.4 mm hasta 4.2 mm.; para la Histoplasmina ellos fueron del orden de 6.7 a 4.1 mm.

No se presentó ningún caso de reacción positiva simultánea a la histoplasmina y a la paracoccidioidina.

Los animales positivos a la histoplasmina y a la paracoccidioidina que fueron sangrados para exámenes serológicos (fijación de complemento e inmunodifusión) dieron resultados negativos en ambas pruebas.

C. CONTROL DE PRESERVATIVOS

Solamente 1 de los 26 animales en los cuales se verificó este control, exhibió un incremento de 2—3 mm. en el grosor de la piel después de la inyección del Salino mertiolatado. Esta reacción persistió por 72 horas. El resto de los animales experimentó aumentos de tan solo 0.2 mm. tanto con mertiolato como con fenol.

Se descarta en esta forma que las reacciones sospechosas y positivas para los hongos hayan sido inducidas por los preservativos en ambos antígenos, ya que ninguna alcanzó el límite inferior para ser considerada sospechosa (3—4 mm.).

DISCUSION

A. TUBERCULINAS

Desde el año de 1884 se vienen efectuando en el país estudios aislados e inconexos con el fin de conocer la verdadera situación respecto a la tuberculosis bovina, tanto desde el punto de vista socio—económico como de salud pública. En tal año, se dejó constancia de que las lesiones, abscesos pequeños y múltiples, observadas en el intestino grueso de bovinos y ovinos sacrificados en el matadero de Bogotá, no eran de origen tuberculoso como se sospechaba, sino parasitario (3).

Con posterioridad, se iniciaron trabajos empleando tuberculinas; en 1928, en el Municipio de Bogotá se tuberculinizaron bovinos, hembras lecheras, con la OT ("old tuberculin" de Koch), obteniéndose las primeras reacciones positivas en el país. Los índices marcaron un 5 a un 160/o de positividad. Algunos de estos animales fueron sacrificados con resultados anatomopatológicos negativos (3). Esta práctica se desprendió hacia otras zonas con resultados similares a los de Bogotá.

Mas recientemente, 1959 a 1962, la Secretaría de Salud Pública del Distrito Especial de Bogotá, tuberculinizó hatos lecheros en algunos Municipios de Cundinamarca, en número total de 29.998 bovinos entre adultos y terneros de más de 3 meses de edad; un 0.670/o de animales resultaron tuberculino—positivos (15). En el Valle de Ubaté, en la Sabana de Bogotá y en 1966, la

Academia Colombiana de Ciencias Veterinarias empleó, quizás por primera vez, el método actualmente utilizado en la mayoría de los países y que da mayor confiabilidad y consistencia, la prueba tuberculínica intradérmica comparada. De 1.814 bovinos, 208 reaccionaron positivamente a ambos antígenos (P.P.D. mamífera y aviar) pero sólo uno de estos resultó positivo de acuerdo al criterio de lectura de esta prueba (16). Igualmente, se propuso "investigar y tipificar el bacilo tuberculoso que se encontrase en animales infectados". Para ello se adquirió y sacrificó un ejemplar de la Sabana de Bogotá que apareció con signos clínicos y que era positivo a la prueba de tuberculina comparada. El examen post-mortem mostró lesiones tuberculosas, pero las investigaciones bacteriológicas dieron como resultado el aislamiento de una *Mycobacteria* diferente a la bovina, a la humana y a la aviar. Cultivos e inoculaciones realizadas en cobayos, conejos y bovinos con material patológico del animal sacrificado, produjeron lesiones en órganos y ganglios de todos los animales inoculados; inclusive 4 de los 6 bovinos dieron baciloscopias positivas. Los cultivos (medio de Lowenstein Jensen) permitieron el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* pero diferente al bovino (3, 16).

En 1963, se realizó una investigación en mataderos de Colombia (Buga, Cali, Manizales, Popayán) tendiente a conocer la incidencia de algunas zoonosis en el país. De 2.650 bovinos y 1.450 porcinos es-

tudiados, se halló un 12.30/o de bovinos y 23.50/o de porcinos con lesiones ganglionares tipo tuberculoso; de los mismos animales, 3 fueron estudiados posteriormente en el laboratorio pero, en ningún caso, se aisló el *M. tuberculosis* aunque si se lograron 12 aislamientos de micobacterias atípicas (17). Este es el estudio más cuidadoso realizado en el país con respecto a la tuberculosis bovina.

En Antioquia se han realizado 2 diferentes trabajos de tuberculinización en bovinos. Entre 1964 y 1965, la Secretaría Departamental de Salud Pública hizo una encuesta para determinar la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad; utilizando una tuberculina preparada en el Instituto Zooprofilático Colombiano (ICA), se estudiaron 10.331 animales tipo lechero. Al finalizar la encuesta, se hizo la prueba de tuberculinas comparadas como complemento al trabajo y para diferenciar las reacciones no específicas o cruzadas que se hubiesen presentado. La encuesta marcó 1.40/o de reactores positivos y 2.50/o sospechosos (1).

La segunda encuesta en hatos lecheros de Antioquia, realizada mediante prueba intradérmica comparada en 895 animales, reveló un índice de positividad de 4.90/o y además, 7.90/o de reacciones no específicas (2).

Más recientemente, 1972, Niño, en un esfuerzo por aislar el agente causal de la tuberculosis bovina, utilizó una variedad de medios de cultivo

en el estudio de 200 animales tuberculino positivos (prueba comparada) y de 100 negativos, tomados al azar. Desafortunadamente, estos esfuerzos tampoco se vieron recompensados por el éxito posiblemente porque, como lo anota el autor, los animales estudiados eran de raza criolla acebusada, raza menos afectada por la tuberculosis que las europeas (18).

Es bastante difícil hacer un análisis global de todos los anteriores trabajos ya que algunas de las técnicas empleadas en los estudios iniciales, han caído en desuso. Puede afirmarse, eso sí, que el *M. tuberculosis var bovis*, no ha sido aún aislado en el país*. Queda por determinar si ello obedece a la selección inapropiada de técnicas (8) o simplemente, a que aún no se ha estudiado un número suficientemente grande de animales. Es lamentable que las *Mycobacterias* atípicas que fueran aisladas en dos trabajos diferentes (16, 17) no hayan sido clasificadas en forma definitiva.

Otra conclusión a la que puede llegarse en base a los resultados de los estudios de tuberculinización comparada, es que existe un bajo porcentaje de animales, ganado lechero, que está infectado con el agente de la tuberculosis bovina. Las cifras de positividad varían entre 1.40/o y 4.90/o (1, 2). Posiblemente esta baja reactividad explica el por qué los estudios tendientes al aislamiento del agente causal han sido infructuosos.

* En el trabajo de Niño (Ref. 18) se menciona como referencia personal, el aislamiento del bacilo bovino de un toro de lidia, en estudio realizado por Hildebrando Vélez en el Departamento de Caldas. Este hallazgo no ha sido publicado.

Aunque idealmente, el número de animales estudiados ha debido ser mayor, los resultados del presente trabajo nos permiten comparar la prevalencia de la entidad en la zona escogida. En la presente encuesta hemos hallado que la tasa de reacción tuberculino positiva es de 2.40/o, (7/293) correspondiendo el mayor porcentaje a animales en confinamiento (5.70/o) y de la raza Holstein (3.40/o). Está comprobado que el confinamiento es un factor importante en la diseminación de la enfermedad por vía respiratoria, ya que esta ruta es la responsable del 85-900/o de las infecciones (8). El mayor porcentaje de positividad encontrado en la raza Holstein podría ser explicado por el hecho de que, en nuestra encuesta la totalidad de animales del sistema de confinamiento, 88 animales, correspondiera a esta raza. No hay una explicación clara del por qué el 2.90/o de animales sospechosos se encuentra dentro del sistema semiconfinamiento.

El hecho de que el 6.90/o de los animales reactivos estuvieran comprendidos entre los 8-14 años de edad, confirma que siendo ésta una entidad de carácter crónico, es más factible encontrarla en animales de edad avanzada (2,8). El mayor porcentaje de animales reactivos sospechosos no se halla dentro de la mayor edad (8 a 14 años), sino dentro del resto de los grupos etarios (2 a 8 años de edad). Esto quizá se explique parcialmente, por el hecho de

que la mayor sensibilidad a la tuberculina ocurre en el primer período de la post-infección (2 a 3 meses), para luego disminuir gradualmente a medida que la enfermedad avanza en el organismo(19).

El porcentaje de animales reactivos sospechosos (2.70/o) sobrepasa ligeramente al de los reales tuberculino-positivos (2.40/o). Este porcentaje hubiese seguramente disminuído de haberse podido dar mayor especificidad a la prueba mediante la medición de los diámetros máximo y mínimo de la piel con infiltración palpable. Tal técnica se reporta como acrecentadora de la sensibilidad y especificidad de la prueba por señalar "menos variaciones que el simple engrosamiento de la piel". Reconocemos este posible factor de error, pero pensamos que este método no es tan sencillo de usar en una investigación de campo, debido a factores tales como la textura de la piel en las diferentes razas. Se conoce que las reacciones pueden ser más firmes y circunscritas en pieles de buena textura; pieles toscas, a menudo no muestran edemas claros aunque el tamaño de la reacción sea grande (9).

Finalmente, queremos destacar el hecho de que en el ható donde se halló el mayor número de reacciones positivas, 5 de las 7 encontradas, se han presentado tres casos de tuberculosis pulmonar en estableros que allí trabajan. Serían estos casos humanos producidos por el bacilo tuberculoso bovino y la infección adquirida por vía aerógena? Estudios realizados en Argentina indican

que un 6.60/o de las tuberculosis por *M. bovis* son adquiridas por esta ruta (20). Igualmente, se ha demostrado que la infección por vía respiratoria no es rara en habitantes de regiones rurales, donde hay una alta incidencia de tuberculosis en bovinos (21). El riesgo de contraer la enfermedad en hatos de confinamiento completo y que presentan una alta incidencia de tuberculinas positivas, es del 500/o (22). También se ha informado el caso de una auxiliar de inspección de carnes con tuberculosis pulmonar por tipo bovino (23). La importancia de estos hallazgos ha sido discutida por Werner y Court. (24).

En conclusión, es necesario:

1. Llevar a cabo amplias campañas de tuberculinizaciones en el país para conocer la situación real de la tuberculosis bovina.
2. Uniformar antígenos y metodologías en tales encuestas tuberculínicas.
3. Establecer meticulosos procedimientos en la inspección de mataderos en el país, siguiendo hasta el sacrificio a los animales positivos y llevando estricto registro del decomiso.
4. Realizar investigaciones para tipificar el bacilo de vacunos y pacientes humanos tuberculosos, consultando las últimas técnicas bacteriológicas, efectuando el correcto muestreo y sin olvidar la industria láctea y derivados.

5. Realizar censos pecuarios completos y en forma periódica, que permitan el conocimiento de la población más susceptible.

B. HONGOS

La literatura colombiana es pobre en informes sobre las micosis sistémicas en animales. El único estudio que conocemos es el de Bennett y Vaughn, (5), quienes realizaron pruebas cutáneas en animales de las poblaciones de Tumaco (Nariño), Candelaria y Roldanillo (Valle) y Coconuco (Cauca). Un total de 574 animales fueron estudiados por pruebas cutáneas con antígenos varios, entre ellos histoplasmina y tuberculina bovina. No se empleó paracoccidiodina. Entre los animales figuraron 260 bovinos, 2 de los cuales reaccionaron positivamente a la histoplasmina. La baja sensibilidad a este antígeno contrastó con el porcentaje de individuos reactivos observados en la misma área (35o/o).

Si bien nuestros conocimientos sobre la histoplasmosis en animales son escasos, aquellos referentes a la paracoccidiodomicosis en los países endémicos de la América Latina son prácticamente inexistentes. No poseemos informes sobre animales naturalmente infectados por el *Paracoccidoides brasiliensis* y sólo se conoce el estudio de Conti Díaz y colaboradores (25) en el Uruguay, sobre la sensibilidad cutánea de caballos a la histoplasmina y a la paracoccidiodina. El número de animales que reaccionaron a estos antígenos

fue de 8.7 y 23.0o/o, respectivamente.

Está admitido que en los animales, al igual que en los seres humanos, una prueba cutánea positiva significa contacto previo con el microorganismo productor del antígeno en cuestión (26). En base a esta consideración se han verificado estudios tendientes al establecimiento de la endemicidad de una zona, practicando pruebas cutáneas en grupos grandes y representativos de los animales domésticos residentes en tal área (27).

Los resultados del presente estudio revelan que un cierto número de bovinos residentes en el Valle de Aburrá, ha tenido contacto con el *Histoplasma capsulatum* (1.0o/o) con el *P. brasiliensis* (2.0o/o). Aunque bajas, estas cifras indican la posible presencia de tales agentes etiológicos en el medio externo. El *H. capsulatum* existe en los suelos, especialmente en aquellos enriquecidos con excretas de aves o murciélagos (28); la inhalación de partículas conduce al establecimiento de una primoinfección. En el caso del *P. brasiliensis* y aunque todo hace pensar en un habitat similar, la demostración del hongo en sustratos naturales no ha sido tan efectiva ni tan definitiva como es de desear (29). Es por ello que la presencia de 6 animales reactivos a la paracoccidiodina reviste especial importancia.

Si aceptamos que ambos hongos residen en el suelo y que los animales se infectan también por la vía respiratoria, se explica el haber en-

contrado un número mayor de reacciones positivas en los animales de más edad, 5 de los 6 paracoccidiodinos positivos y 2 de los 3 histoplasmino positivos. En efecto, a más edad más oportunidades de contacto (30). La distribución de la sensibilidad cutánea en la población colombiana revela un aumento de reacciones positivas de acuerdo con la edad (7). Individuos residentes en el área de Medellín han dado índices de positividad a la histoplasmina y a la paracoccidiodina de 20.0 y 9.0o/o respectivamente (7); comparando estos porcentajes con los obtenidos en el ganado bovino (1.0 y 2.0o/o) vemos que ellos son más bajos. Este hecho fue demostrado anteriormente por Furcolow y Menges (27) para la histoplasmina. En su estudio estos autores encontraron índices de positividad del 80o/o en niños y del 13o/o en ganado bovino de una zona altamente endémica para la histoplasmosis. El ganado caballar, por el contrario mostró un porcentaje de positividad (37o/o) casi tan alto como el de los niños. Los autores no ascriben la diferencia observada a una mayor susceptibilidad de los caballos. Esta reactividad aumentada ha sido igualmente observada con la tuberculina (8).

Merece destacarse el hecho de que ninguno de los 6 animales reactivos a la paracoccidiodina dio prueba positiva con la histoplasmina. Igualmente ninguno de los 3 animales histoplasmino-positivos reaccionó a la paracoccidiodina. En estas condiciones las reacciones obtenidas pueden considerarse como específi-

cas, evitándose el problema de las reacciones cruzadas, comunes entre ambos antígenos (11).

También es importante el observar el incremento en la induración en las reacciones cutáneas de los animales positivos. Si se tiene en cuenta que todas las lecturas fueron hechas con un instrumento de precisión, el cutímetro, y que, además se tuvo en cuenta el espesor normal de la capa dérmica, el incremento en el diámetro de las reacciones positivas, que osciló entre 4.2 y 10.4 milímetros, fue significativamente alto. Este método de lectura preconizado para la tuberculina y que definitivamente nos parece más confiable que la simple medición de una zona indurada, no parece haber sido utilizado para los antígenos micóticos.

Como ya se dijo, una prueba cutánea positiva indica solo contacto previo, infección pasada o presente, no teniendo valor diagnóstico sino en contadas ocasiones. El establecimiento de la fase activa requiere el empleo de otros métodos tales como los serológicos, los de cultivo, las biopsias, etc.. En este estudio, los animales positivos fueron sangrados para llevar a cabo pruebas serológicas pero con resultados siempre negativos. Ello indica que ninguno de tales bovinos tenía una micosis activa. En el trabajo de Conti et al. (25) anteriormente mencionado, se encontró que el suero de uno de los animales positivo de paracoccidiodina daba pruebas serológicas reactivas.

Los resultados del presente trabajo no permiten interpretaciones ade-

cuadas en el caso de los 12 animales con reacciones sospechosas a la histoplasmina. Para dilucidar esta situación sería necesario repetir la intradermoreacción con el antígeno a una concentración mayor. Igualmente aparece difícil la interpretación de los hallazgos de una mayor positividad en los animales de la raza Ayrshire (5 de los 6 paracoccidiodinos positivos y 2 de los 3 histoplasmino positivos). En cuanto a los animales semiconfinados que presentaron una mayor sensibilidad a los antígenos usados, ello podría explicarse porque los primeros tienen más oportunidad de contacto con el agente causal.

Los resultados obtenidos indican que, probablemente, existen unos cuantos casos de histoplasmosis y de paracoccidiodomicosis en nuestro ganado bovino. Sería recomendable el intensificar la búsqueda de los agentes causales de estas micosis especialmente en animales que van a ser sacrificados y que presenten patología de tipo respiratorio. Igualmente, sería interesante efectuar estudios adicionales en más hatos lecheros y en animales de zonas con características ecológicas diversas a las del Valle del Aburrá.

SYNOPSIS

A skin test survey with tuberculin (Mammalian and Avian), histoplasmin and paracoccidiodin was carried out in 293 adult cows in the Valle de Aburrá, State of Antioquia, Colombia. Seven animals (2.40/o) reacted positively to the intradermal injection of tuberculin in the comparative test. Doubtful reactions were

observed in 8 (2.70/o) animals. The cows tested belonged to two racial stocks, Ayrshire and Holstein. The highest percentage of positive reactors (5.70/o) was found in the latter group and in animals kept under confinement.

The relevant colombian publications are reviewed and analyzed. To date, no published reports concerning the isolation of bovine tubercle bacillus have appeared in the literature. Tuberculin sensitivity figures have varied from 1.4 to 4.90/o, according to the survey. The authors believe that coordinated efforts should be undertaken to study the problem of animal tuberculosis in the country.

As it concerns fungal tests, 3 (1.00/o) animals reacted positively to histoplasmin, but a larger number (12,4.10/o) gave reactions which were considered doubtful. Six (2.00/o) bovines reacted to paracoccidiodin. None of the positive animals reacted to more than one fungal antigen. These findings are considered of interest from the point of view of paracoccidiodomycosis as they indicate that cows might have a subclinical infection. More surveys are deemed necessary in order to demonstrate such a possibility.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Sección de Suministro de Reactivos, Centro de Enfermedades Comunicables (CDC), Atlanta, Estados Unidos, el habernos proporcionado la histoplasmina concentrada utilizada en el estudio. Igualmente, se agradece al doctor Ramón Rodríguez T., Director del Centro Panamericano de Zoonosis, Buenos Aires, Argentina, el suministro de las tuberculinas P.P.D. Mamífera y P.P.D. Aviar.

REFERENCIAS

1. Pando-Gómez, V.; Villa, M. y J. Mesas. Levantamiento epizootológico de tuberculosis y brucelosis bovina en el ganado de leche del Departamento de Antioquia. Secretaría de Salud Pública, 1968.
2. Restrepo, L. F.; Ochoa, J. D.; Gaviria, B. y S. Molina. Tuberculinización en algunos hatos lecheros de Antioquia, Medellín, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Antioquia, 1970.
3. Banco Ganadero. Incidencia de la tuberculosis bovina en Colombia. Investigación de la Academia Colombiana de Ciencias Veterinarias, 1970.
4. Restrepo, A. Las micosis en Colombia. *El Tórax* 17:99-103, 1968.
5. Bennett, S. W. y J. B. Vaughn. Deep Mycotic infections in selected areas of Colombia. *Bull. Tulane Univ.* 23:9-20, 1963.
6. Restrepo, A. y L. S. Espinal. Algunas consideraciones ecológicas sobre la paracoccidioidomicosis en Colombia. *Ant. Med.* 21:109-154, 1968.
7. Carmona, J. Análisis Estadístico, ecológico y epidemiológico de la sensibilidad a la histoplasmina en Colombia. *Ant. Med.* 21:109-154, 1971.
8. Seminario Internacional sobre tuberculosis bovina para las Américas. Santiago de Chile, 1970. Centro Panamericano de Zoonosis, Oficina Sanitaria Panamericana, Publicación Científica No. 258, 1973.
9. Lesslie, W. I. Pruebas de tuberculinas en el ganado vacuno. *Boletín Informativo Trimestral, Centro Panamericano de Zoonosis*, 10:18-29, 1968.
10. Menges, R. W. The histoplasmin skin test. in animals. *J. Am. Vet. Med. ass.* 119:69-71, 1951.
11. Restrepo, A. y J. D. Schneidau. Nature of the skin reactive principle in cultive filtrates prepared from *P. brasiliensis* *J. Bact* 93:1741-1748, 1967.
12. Kaufman. L. Serology of systemic fungal diseases. *Pub. Health Rep.* 81:177-188, 1966.
13. Campbell, C. C. Use and interpretation of serologic and skin tests in the respiratory Mycosis. *Dis. Chest.* 54:49-54, 1968.
14. Restrepo A., La prueba de inmunodifusión en el diagnóstico de la paracoccidioidomicosis *Sabouraudia* 4:223-230, 1966.
15. Pacheco, J. V. Contribución al diagnóstico de la tuberculosis bovina. *Ganadería Colombiana.* 8:26-30, 1964.
16. Almanza, H. Informe preliminar sobre la tuberculosis bovina en la sabana de Bogotá y Valle de Ubaté. *Academia Colombiana de Ciencias Veterinarias*, 1966.

17. Vaughn, J. B.; Newell, K.W; Bragton, J.B.; Barth, R. y M. Gracián. Encuesta sobre Zoonosis de mataderos de Colombia. Bol. Of. San. Panam. 63:17-30, 1967.
18. Niño, J. Estudios sobre tuberculosis bovina y otras enfermedades bacterianas en bovinos. Tesis de Grado. Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional, Bogotá, 1972.
19. Lesslie, W. I. The specificity and stability of old tuberculin and tuberculin. Tubercle (London) 49:294-298, 1968.
20. Raimondi, A., A. Sangiovanni y F. González. La tuberculosis pulmonar del hombre de origen bovino. Arch. Arg. Tisiol 16:276-283, 1940.
21. García, C. y B. Syyfres. La tuberculosis animal en las Américas y su transmisión al hombre. Roma, F.A.O., 1963.
22. Jansen, K. A. Bovine tuberculosis in man and cattle. Genova, W.H.O. Monograph series No. 19, págs. 11-24, 1953.
23. Izzo, R. A.; H. Bonfistick y J. M. La Place. Primo infección tuberculosa pulmonar del adulto causado por *M. bovis*. Rev. Med. Cienc. Afin (Buenos Aires) 4:189-197, 1940.
24. Werner, E. y J. L. Sevy Court. La importancia de la tuberculosis del ganado vacuno en la lucha contra la tuberculosis del hombre. Bol. Hig. Epidemiol. 7:147-164, 1968.
25. Conti Díaz, I. A.; B. J. Alvarez; E. Gezuele, H. González-Merini, J. Duarte y J. Falcón. Encuesta mediante intradermorreacciones con paracoccidioidina e histoplasmina en caballos. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 14:372-376, 1972.
26. Menges, R. W. Histoplasmin sensitivity among animals in Central Missouri. CDC Bulletin 10:8-11, 1951.
27. Furcolow, M. y R. W. Menges. Comparison of histoplasmin sensitivity rates among human beings and animals in Boone County, Missouri. Am. J. Publ. Health 42:926-929, 1952.
28. Ajello, L. Comparative ecology of respiratory disease agents. Bact. Rev. 31:6-24, 1967.
29. Alborno, M. Isolation of *P. brasiliensis* from rural soil in Venezuela. Sabouraudia 9:248-253, 1971.
30. Menges, R. W. Histoplasmin sensitivity in animals. Cornell Veterinarian 44:22-31, 1954.

ESTUDIO GEOMETRICO Y ESTADISTICO DE LA ESTRUCTURA DE SOPORTE DE LA VALVULA SIGMOIDEA AORTICA

**Dr. Alberto Villegas H. M.D.*

***Dr. Gabriel Ripoll.*

Con la colaboración de

****Jaime Pineda,*

*****Santiago Valencia.*

RESUMEN

Se hizo el estudio geométrico de moldes externos de 100 válvulas aórticas humanas. En cada válvula consideramos tres secciones longitudinales correspondientes a los senos de valsalva y en cada una de estas secciones estudiamos dos partes, separadas por un plano que pasa por los vértices de las comisuras.

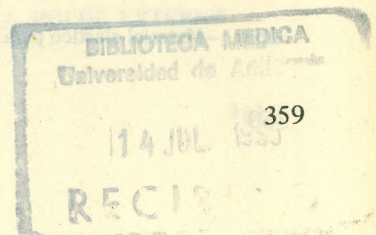
Con base en estos hallazgos, se establecen las bases geométricas para la fabricación de anillos de soporte anatómico para la válvula aórtica.

INTRODUCCION

El transplante de la válvula aórtica de humanos o de animales aplicado al reemplazo de las válvulas cardíacas ofrece apreciables ventajas sobre el uso de prótesis artificiales y entre ellas su diseño hemodiná-

micamente perfecto. Su durabilidad depende de dos factores principales: la conservación de la resistencia del tejido y la distribución de las fuerzas hemodinámicas que actúan sobre las mismas. Este último punto nos llevó a concluir que el soporte de las válvulas debería ser lo más anatómi-

- * Cirujano Jefe Centro Cardiovascular Colombiano. Profesor asociado de cirugía, Facultad de Medicina U. de A,
- ** Médico auxiliar de investigación Centro Cardiovascular Colombiano.
- *** Ingeniero.
- **** Matemático. Departamento de Matemáticas de la U. de A.



co posible para llenar este requisito y en vista de la ausencia casi total de referencias bibliográficas sobre este tema, nos propusimos efectuar el trabajo que se escribe a continuación.

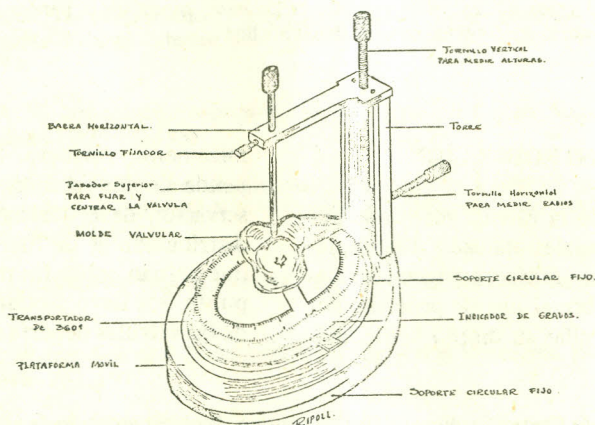
MATERIAL Y METODOS

Se practicaron 100 disecciones de corazones humanos sin tomar en cuenta ni el sexo ni la edad, respetando sí, que la válvula aórtica fuera normal en todos sus aspectos. El proceso seguido fue el siguiente: Se hizo una separación cuidadosa de la adventicia de la aorta ascendente desde un sitio por encima de las comisuras aórticas hasta su origen en el corazón, individualizando las arterias coronarias las cuales se ligaron. Una vez obtenido el espécimen con aorta, válvula aórtica, fragmento de músculo y de válvula mitral, se procedió a quitar dichos fragmentos hasta

dejar únicamente la estructura fibrosa del anillo aórtico. Se hizo una prueba de suficiencia de la válvula, utilizando agua a 100 mmHg. de presión; una vez comprobada ésta, se procedió a señalar con un punto de hilo, por su cara externa, el extremo superior de la inserción de las válvulas.

Se hizo una inyección de yeso dentro de la aorta, utilizando una presión de 100 mmHg. obteniendo así un molde interno. Antes de extraer éste, se hizo en "Jelpak" un negativo de la cara externa del espécimen en el cual se vació yeso para obtener el molde externo.

Sobre los moldes se tomaron medidas con un aparato diseñado especialmente para tal efecto y que consta de las siguientes partes, como puede verse en las figuras No. 1 y No. 2: base circular fija con trans-



VALVULOMETRO

FIGURA No. 1

Jelpak. —Material elástico para impresión utilizado en Odontología.

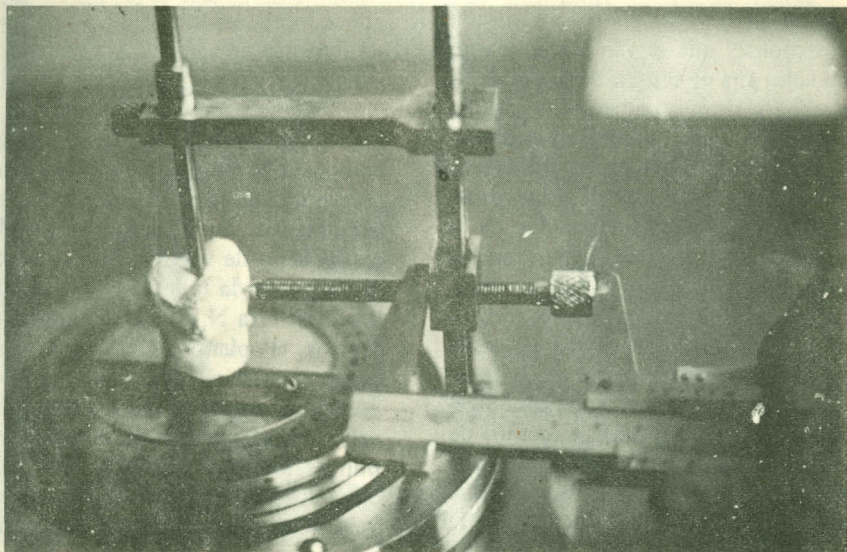


FIGURA No. 2 a. MEDIDAS RADIAS DEL MOLDE EXTERNO

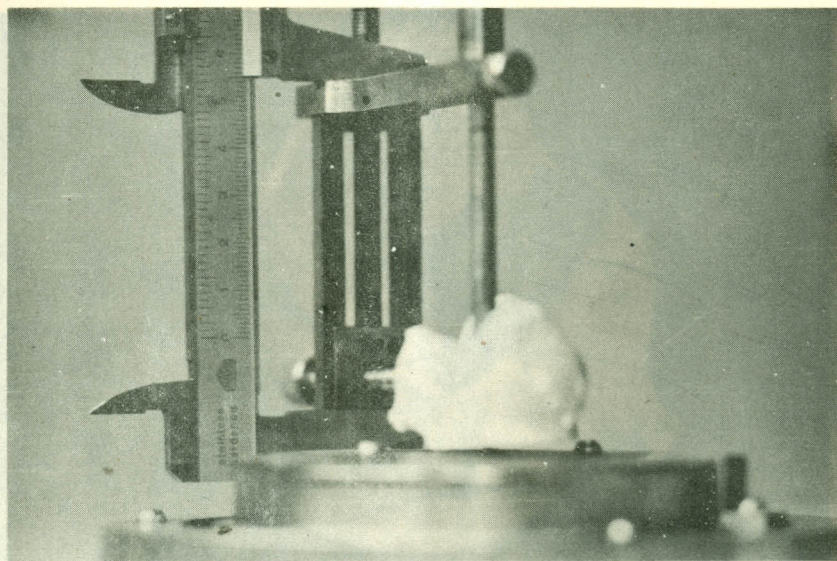


FIGURA No. 2b. MEDIDAS VERTICALES (ALTURAS) DEL MOLDE EXTERNO

portador de 360° y dos puntas de fijación para los moldes que se van a medir, uno de los cuales fija el centro de los mismos y que viene a formar parte de lo que llamaremos eje Z y que coincide exactamente con otra punta móvil en sentido vertical que fija el molde por su parte superior. Un anillo que gira alrededor de la base descrita en el cual se encuentran los siguientes elementos: un indicador destinado a señalar los grados correspondientes en el transportador y una pequeña torre. De el extremo superior de la torre sale formando ángulo recto una prolongación horizontal en dirección al centro de la base en cuyo extremo está colocada una varilla móvil en sentido vertical que termina en punta y que coincide con la punta del centro de la base. En la rama vertical de la torre está colocado, sobre una pieza móvil, un tornillo horizontal

alineado con el centro de la base que puede moverse en sentido horizontal y vertical.

Para tomar las medidas de los moldes descompusimos la figura en tres secciones correspondientes a los senos de valsalva (Figuras No. 3 y 4) colocando en el vértice del seno de valsalva derecho la letra D, en la izquierda la letra I y en el no coronario la letra N, formando con estos tres puntos el plano D.I.N. que llamamos basal o inferior. Marcamos en el anillo aórtico el punto en el sitio de cierre de las valvas vistas por su cara ventricular; estos puntos los denominamos: D'al colocado en el sitio de cierre entre la valva derecha y la no coronaria. I'al colocado entre las valvas izquierda y derecha y N'al colocado entre las valvas no coronaria; e izquierda. Por estos puntos hicimos pasar un

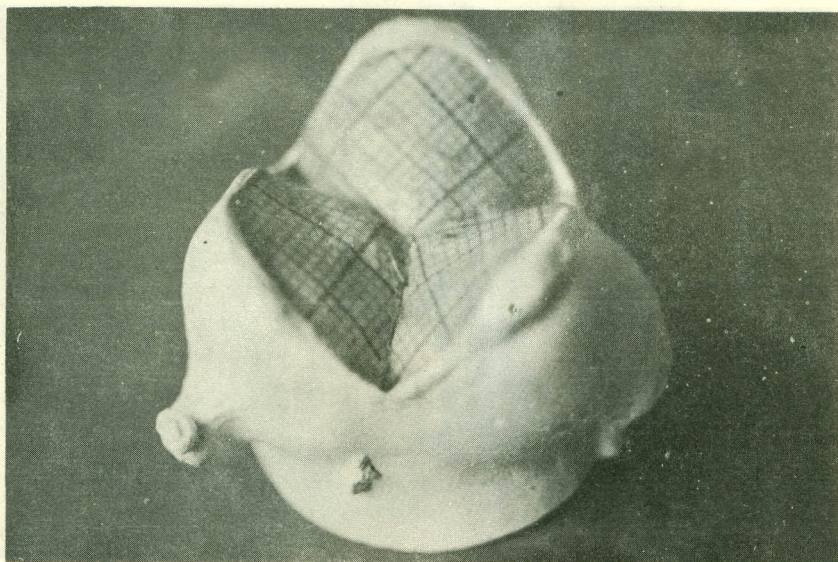


FIGURA No. 3a. MOLDE EXTERNO

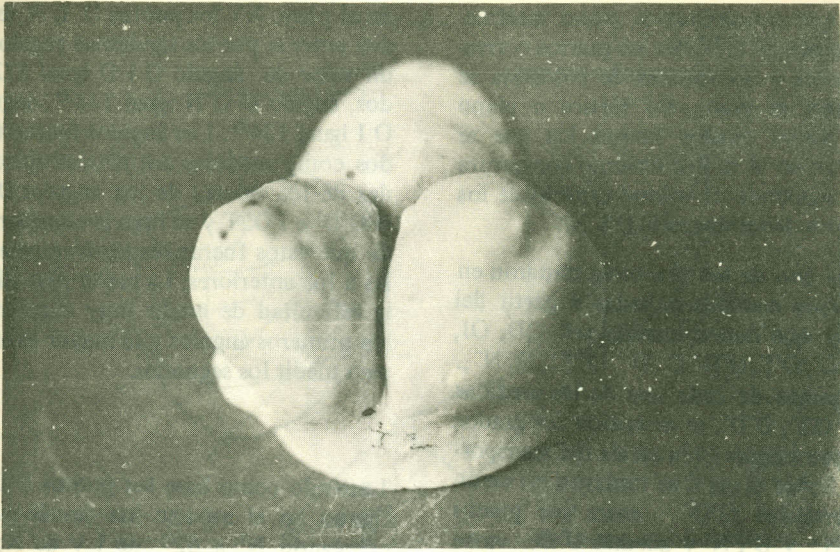
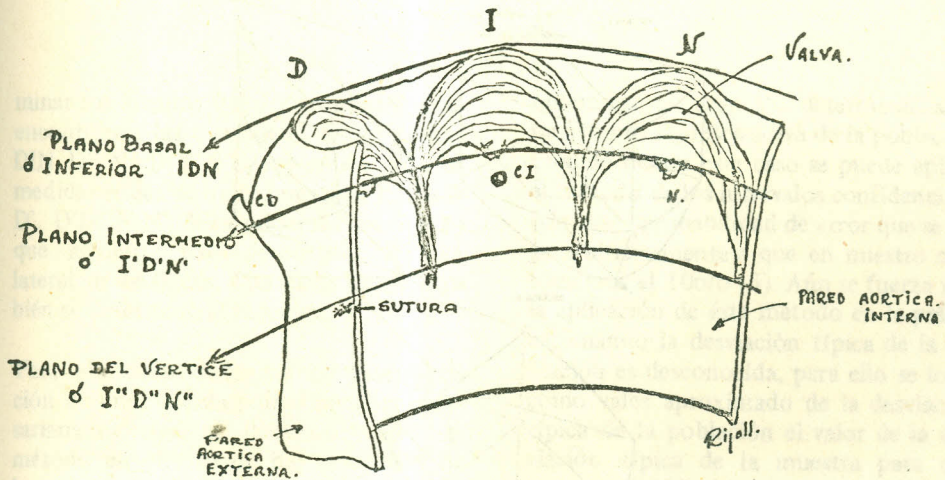


FIGURA No. 3b. MOLDE INTERNO.

FIGURA No. 4



ESQUEMA DE LA VALVULA AORTICA ABIERTA

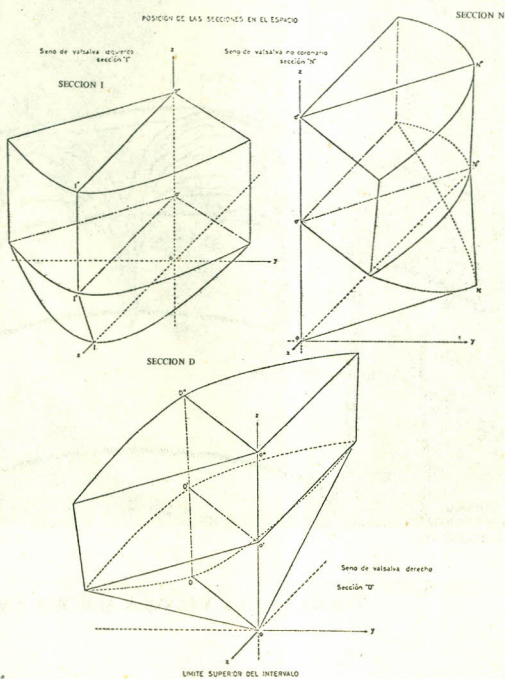
plano que denominamos plano intermedio o plano D' I' N'. Por los puntos correspondientes a los vértices de comisura se hizo para el plano del vértice o plano D'' I'' N''. Estos puntos fueron los que se marcaron en el molde externo con sutura y que siguiendo el mismo criterio de los anteriores denominamos D'' I'' N''.

De cada uno de los planos se tomaron en milímetros medidas radiadas a partir del eje Z y que denominamos así: OD, OI, ON, O'D', O'I', O'N', O''D'', O''I'', O''N'',. En el punto de cada una de las medidas O'N', O'I', O'D', se marcaron los grados correspondientes en la escala del transportador. Sobre el eje Z se tomaron las medidas verticales O'O'' entre los planos D'' I'' N'' y D' I' N' y además O O'' entre los planos D I N y D'' I'' N''.

Para el análisis geométrico consideramos las tres secciones ya señaladas, tomando

en el plano XY los puntos D, I, N, separados entre sí por los siguientes ángulos con un valor de: ángulo O I D igual 122 grados, ángulo D O N igual 114°, ángulo N O I igual 124°. Los ángulos fueron tomados como medidas aritméticas aproximadas de los valores de los ángulos D'O'I', N'O'D' e I'O'N' y se hizo la consideración de que éstos fueran respectivamente iguales a los anteriores. La razón para ello fue la dificultad de medir muy exactamente los primeros ángulos y la mayor exactitud para medir los segundos.

Teniendo como base los puntos D I N se fijaron en el espacio los demás puntos, colocando N' a 62° de I y de N; D' a 57° de N y de D e I' a 61° de D y de I; lo mismo se hizo con los puntos D'' I'' N''; Determinados estos puntos en el espacio (figuras Nos 5 y 6) y con el fin de deter-



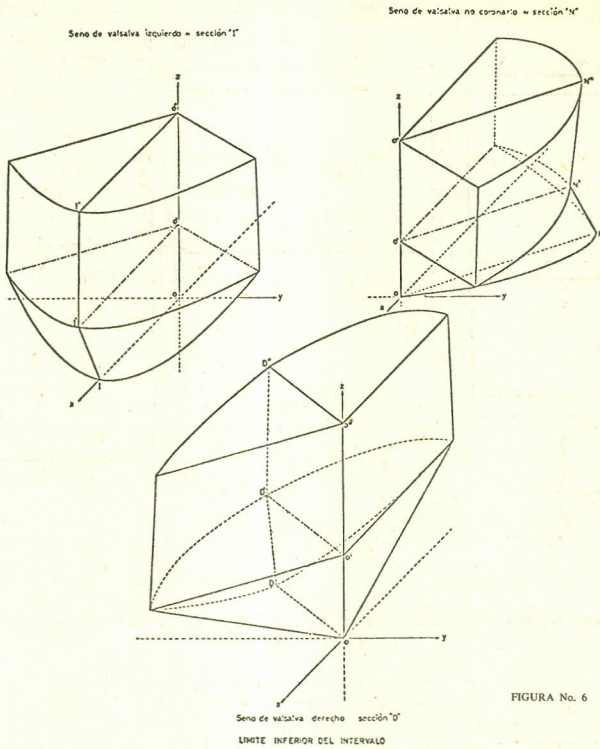


FIGURA No. 6

minar los ángulos que forman entre sí, se encontraron las ecuaciones de los planos DIN , $D'I'N'$, $D''I''N''$, Luego se buscaron las medidas reales de los segmentos $I'P'$, $I''P''$, $D'D'$, $D''D''$; $N'N'$, $N''N''$, (figuras Nos. 7 y 8) que sirvieron para determinar el área lateral de la figura. Con estos datos también se determinó el volumen.

Para el proceso de los datos y determinación de una medida poblacional no necesariamente normal, debemos buscar un método en el cual no hay necesidad de hacer hipótesis sobre la naturaleza aleatoria, ya que los especímenes debieron ser

obtenidos al azar sin determinar si la muestra es representativa de la población. Cuando ocurre este caso se puede aplicar el método de los intervalos confidenciales con una probabilidad de error que se elige arbitrariamente y que en nuestro caso tomamos el 10o/o (5). Aún se fuerza más la aplicación de éste método en la práctica, cuando la desviación típica de la población es desconocida, para ello se toma como valor aproximado de la desviación típica de la población el valor de la desviación típica de la muestra para una muestra N 100 observaciones (6). La relación lineal entre los radios promedio en el

Cortes de los planos que contiene al eje "Z" por los puntos I, N, D con rotación de los demas.
 LIMITE SUPERIOR DEL INTERVALO

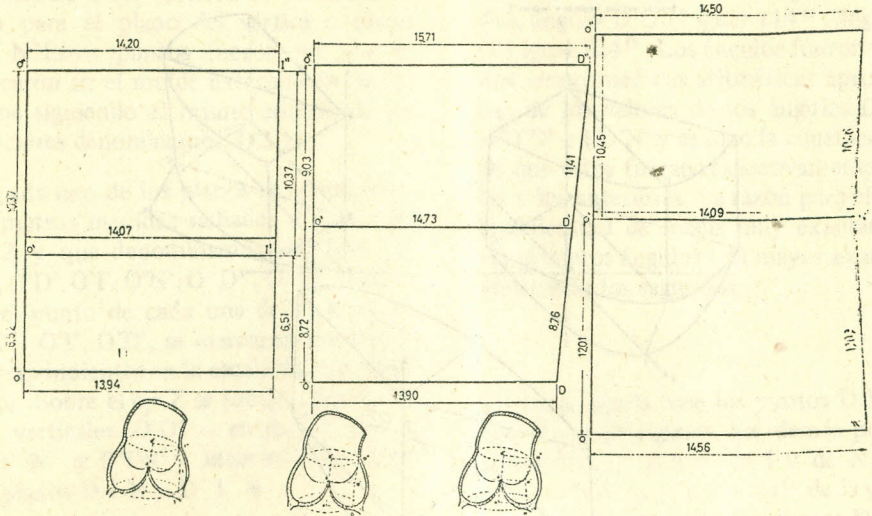


FIGURA No. 7

CORTES DE LOS PLANOS QUE CONTIENEN AL EJE "Z" POR LOS PUNTOS I, D, N, CON ROTACION DE LOS DEMAS
 LIMITE INFERIOR DEL INTERVALO

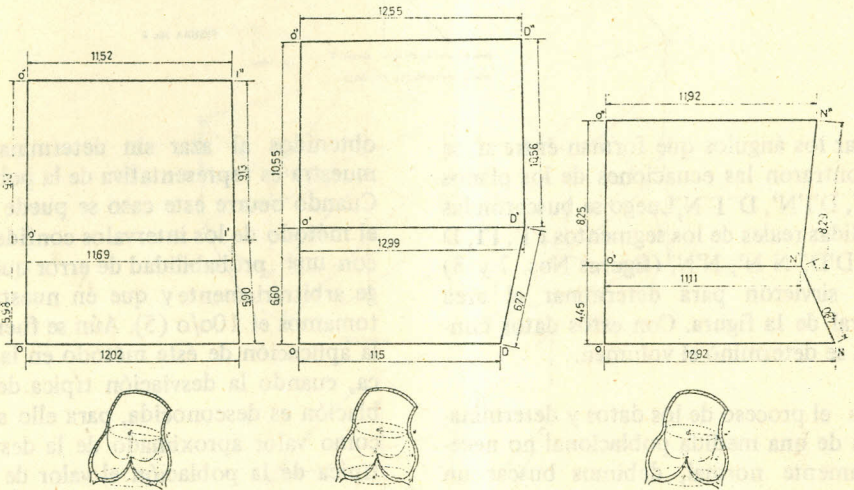


FIGURA No. 8

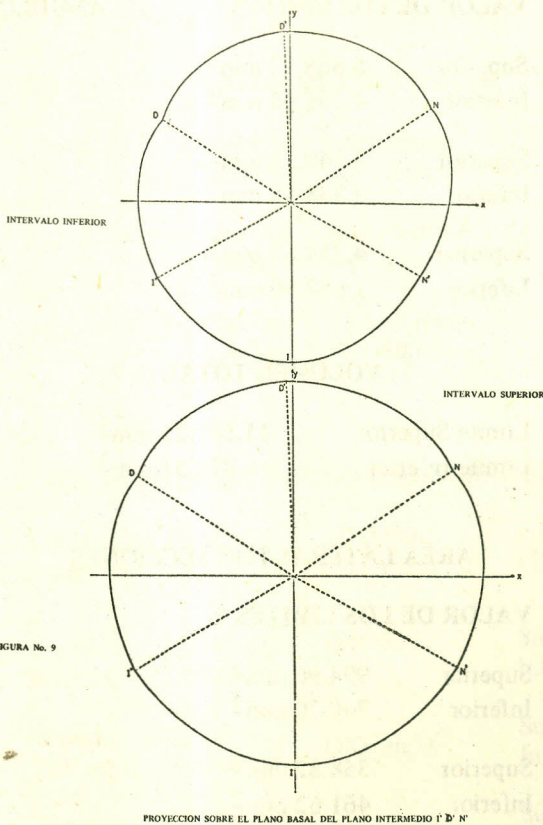
plano I D N y las medidas exteriores de la válvula comprendida entre los planos D I Ny D''I''N'' se determinó por el método de los mínimos cuadrados, también se hizo esto con las medidas anteriores medias entre el plano D I N y el plano D'I'N'.

Los cuadros de trabajo y desarrollos matemáticos y estadísticos se encuentran en el apéndice II. Se hizo la proyección de los planos intermedio y basal promediados superponiéndolos para tomar una idea

clara de la forma aproximada que se le debe dar al anillo para su fabricación (Figura No. 9).

RESULTADOS

Los siguientes resultados se dan con un nivel de confianza del 90o/o de que el límite superior y el límite inferior incluyen entre ambos el valor de la media poblacional correspondiente a la muestra efectiva.



ANGULO ENTRE LOS PLANOS

PLANOS		VALOR DE LOS LIMITES	
D I N	Superior	120°	32'
D'I'N'	Inferior	60°	20'
D I N	Superior	130°	20'
D'I'N'	Inferior	120°	18'

VOLUMEN POR SECCIONES Y ANGULOS CENTRALES

SECCION		VALOR DE LOS LIMITES	ANGULOS CENTRALES
I	Superior	6.868.27 mm ³	124°
	Inferior	4.295.43 mm ³	
D	Superior	4.140.31 mm ³	122°
	Inferior	2.888.58 mm ³	
N	Superior	4.224.63 mm ³	114°
	Inferior	1.687.30 mm ³	

VOLUMEN TOTAL

Límite Superior	15.207.21 mm ³
Límite Inferior	8.871.31 mm ³

AREA LATERAL POR SECCIONES

SECCION		VALOR DE LOS LIMITES
I	Superior	994.96 mm ²
	Inferior	740.70 mm ²
D	Superior	358.82 mm ²
	Inferior	461.62 mm ²
N	Superior	624.11 mm ²
	Inferior	297.07 mm ²

AREA LATERAL

Límite Superior	2.177.89 mm ²
Límite Inferior	1.499.38 mm ²

RELACION ENTRE LAS AREAS CIRCULARES

Se hizo pasar círculos por los puntos D I N, D'I'N', DIN"; situados respectivamente en los planos basal, medio y del vértice y tomando como radio los promedios correspondientes a éste.

AREA DEL CIRCULO	VALOR DE LOS LIMITES		RELACION EN o/o	
D I N	Superior	626.93 mm ²	100o/o	
	Inferior	437.76 mm ²	100o/o	
D'I'N'	Superior	641.18 mm ²	Superior	10.20o/o
	Inferior	446.88 mm ²	Inferior	10.23o/o
D''I''N''	Superior	687.78 mm ²	Superior	10.31o/o
	Inferior	451.40 mm ²	Inferior	10.97o/o

ALTURAS TOTALES Y PARCIALES SOBRE EL EJE Z

ALTURAS PARCIALES	VALOR DE LOS LIMITES		ALTURAS TOTALES	VALOR DE LOS LIMITES	
O O' en I	Superior	6.52 mm.	O O'' en I	Superior	16.89 mm.
	Inferior	5.89 mm.		Inferior	15.11 mm.
O O' en D	Superior	8.72 mm.	O O'' en D	Superior	15.75 mm.
	Inferior	6.60 mm.		Inferior	17.15 mm.
O O' en N	Superior	12.01 mm.	O O'' en N	Superior	22.46 mm.
	Inferior	4.45 mm.		Inferior	12.70 mm.

MEDIDAS PARCIALES Y TOTALES

MEDIDAS PARCIALES	VALOR DE LOS LIMITES	MEDIDAS TOTALES	VALOR DE LOS LIMITES
I I'	Superior 6.90 mm. Inferior 6.47 mm.	I I''	Superior 12.27 mm. Inferior 15.60 mm.
D D'	Superior 8.76 mm. Inferior 6.77 mm.	D D''	Superior 20.17 mm. Inferior 17.33 mm.
N N'	Superior 12.04 mm. Inferior 4.80 mm.	N N''	Superior 22.48 mm. Inferior 13.09 mm.

CORRELACION DE RADIO PROMEDIO CON MEDIDAS TOTALES Y PARCIALES EXTERIORES

Para la correlación de los radios promedios utilizados para la fabricación de anillos y sus medidas exteriores correspondientes, se utilizó el método de mínimos cuadrados. A partir de la recta encontrada

se tomó la desviación estimada o de error en las direcciones opuestas: para las medidas totales se tomó toda la muestra y para las parciales se tomaron 30 muestras aleatoriamente. Se encontró un error del 20o/o para las medidas totales y se determinó que las medidas parciales y los radios tienen una correlación muy pequeña;

RADIO	MEDIDAS TOTALES EXTERIORES	MEDIDAS PARCIALES EXTERIORES
11 mm.	18	12
	16	7
	13	1
12 mm.	19	13
	16	7
	14	1
13 mm.	20	13
	17	8
	15	2
14 mm.	20	14
	18	8
	15	2
15 mm.	21	14
	19	8
	16	3

COMENTARIOS

Del estudio hecho vemos como las medidas de la válvula aórtica son irregulares y no son homogéneas como se ve en las tablas de frecuencia incluídas en el apéndice II. Sin embargo del estudio hecho sí podemos sacar una idea aproximada de la forma geométrica que tiene el marco que hace de soporte a las valvas aórticas y que nos sirven para la fabricación de anillos de soporte lo más anatómicos posibles. El análisis estadístico seguido por nosotros que como ya dijimos es el de los intervalos confidenciales de J Neyman, nos pareció el más indicado para el caso, debido a que no sabemos si la muestra es representativa de la población.

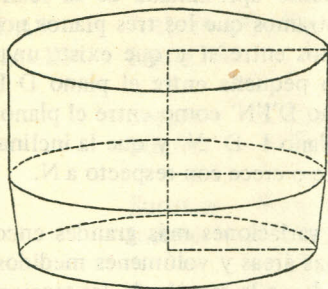
Para el análisis geométrico hemos tomado aquellos puntos que realmente consideramos básicos en el soporte de las valvas aórticas prescindiendo de la forma, totalmente sin importancia para el caso, de los senos de valsalva. Igualmente hemos tomado un plano con los puntos más salientes de la inserción valvular en los senos de valsalva y que hemos denominado con las letras D I N; ésto porque de la observación objetiva de las muestras encontramos muy variable la inclinación que las valvas toman en posición cerrada. Así mismo nos vimos obligados a tomar el valor de los ángulos centrales en forma fija debido a la irregularidad en que se presentan; para ésto aumentamos proporcionalmente a la medida aritmética el faltante para que la suma fuese de 360° . En base a ésto se encontró que el ángulo que encierra el seno de Valsalva no coronario es en general menor que los otros dos que son aproximadamente iguales. Los resultados de los intervalos confidenciales para determinar los ángulos entre los planos adolecen de este mismo defecto, sin embargo los

resultados obtenidos sí nos dan una idea bastante aproximada de la realidad. Encontramos que los tres planos no son paralelos entre sí y que existe una inclinación pequeña entre el plano D I N y el plano D'I'N' como entre el plano I D N y el plano I' D' N' y que la inclinación decrece o crece con respecto a N.

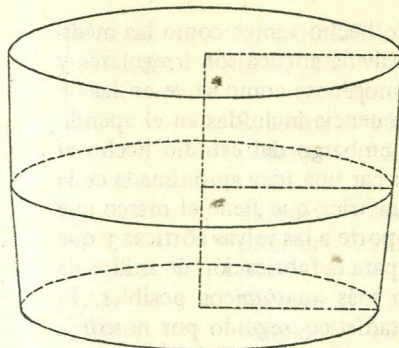
Las variaciones más grandes encontradas en las áreas y volúmenes medidos corresponden a la sección N, las secciones D e I se comportan en una forma semejante entre sí, igual puede decirse de las alturas totales y de las medidas exteriores totales y aún de la forma lateral, la sección N es la más irregular. Las irregularidades en volumen y alturas totales en la sección N son debidas a la variación que se encuentran en la parte inferior de dicha sección, o sea la comprendida entre los planos D I N y D'I'N'; ésto hace que la correlación entre el radio medio de la base y las medidas exteriores sea baja, pero mucho más las de las medidas parciales correspondientes al segmento inferior.

La correlación del diámetro de la base, el diámetro intermedio y el diámetro del vértice nos indica que el primero es menor que los otros dos que son aproximadamente iguales; en consecuencia la figura integrada por ellos toma la forma de un cilindro superpuesto a un tronco de cono invertido (Figura No. 10).

No encontramos en la literatura trabajos semejantes a éste. Los productores de válvulas prostéticas venden anillos para implantación valvular pero del trabajo básico que llevó a la construcción de los mismos no encontramos referencias por más que las solicitamos. Lo único parecido a nuestro trabajo que pudimos recopilar lo traen Carpentier y colaboradores (7).



INTERVALO INFERIOR



INTERVALO SUPERIOR

FIGURA No. 10

quienes estudiando 200 especímenes de la válvula aórtica hicieron moldes en cera a presión fisiológica, encontrando una relación constante (0.9) entre el diámetro de la comisura y el diámetro anular. El diámetro de la comisura según ellos, se inclina en un ángulo de 5 grados en relación al perímetro anular. Nuestros hallazgos distan mucho de soportar estas conclusiones; pudiera ser que la diferencia estriba en que nuestro estudio se hizo sobre moldes externos ya que es ésta la parte del marco valvular que va a ser directamente suturada a un anillo de soporte.

CONCLUSIONES

El ángulo que encierra el seno de Valsalva no coronario es en general menor que los otros dos.

El plano basal y el intermedio son prácticamente paralelos, mientras el del vértice presenta una inclinación con relación al basal que decrece o crece con respecto al vértice del seno de Valsalva no coronario.

La parte superior de la sección N. es la que presenta variaciones más grandes, conservando la parte inferior variaciones entre el límite superior e inferior del intervalo que corresponden con las variaciones de las secciones de los otros segmentos; éste hace que la correlación entre el radio y medidas exteriores sea pobre. La correlación de los diámetros de los tres planos estudiados muestra que el de la base es ligeramente menor que el de los otros dos, integrando una figura que tiene la forma de un cilindro superpuesto a un tronco de cono invertido.

La proyección del plano intermedio sobre el plano basal hacen una figura que puede aproximarse a una circunferencia.

Es esencial respetar las tres dimensiones y relaciones de cada válvula al montarla si se espera de ella una función apropiada.

Del estudio practicado, se concluye que un anillo de soporte para la válvula aórtica, anatómicamente conformado debe

tener las siguientes características: Uno de los arcos de soporte, que generalmente corresponde al seno de valsalva no coronario, debe ser menor que los otros dos.

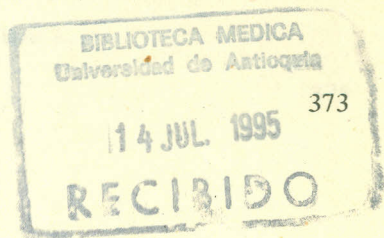
La figura geométrica correspondiente a la raíz aórtica es la de un tronco de cono invertido sobre un cilindro, lo que en la práctica puede considerarse como un cilindro, ya que la inclinación de los planos en el tronco de cono es muy leve. Por consiguiente los postes del anillo de soporte, deben formar ángulo recto con el plano basal.

SYNOPSIS

One hundred external casts of the aortic root were studied from the standpoint of its geometrical conformation. Three vertical sections corresponding to each sinus of valsalva were considered. On each section we studied two segments, divided by the horizontal plane which passes through the apex of the commissures. The geometrical bases to make anatomical support rings for the aortic valve homografts are so established.

REFERENCIAS

1. BARNES R. W. RITTENHAUSEN E. A., MOHRI B., MERENDINO A.: A clinical experience with the betapropiolactona sterilized homologous aortic valve follow up for four years. *J. of Thoracic and C. V. Surgery* 59:785, 1970.
2. MALM J.R., BOWMAN F.P. Jr., HARRIS P. D. and KOWALIK A.T.W.: An evaluation of aortic valve homograft sterilized by Electron Beam Energy. *J. Thoracic and Cardiovascular Surgery* 54:471, 1967.
3. INNES B. J., and NORMAN THOMSON Jr.: Post mortem changes in endothelial Cells of aortic valve homograft. *Surg.* 58:416, 1969.
4. ZERVINI E. J., de OLIVEIRA J.A., PILEGGI F., BRITENCOURT D., VERGINELLI G., BELLICET G., MALRUM R. and DECOURT L.V.: Early results valve homograft replacement. *Dis Chest* 55:32, 1969.
5. SIXTO RIOS. Métodos estadísticos M. Graw Hill Book Company. 5a. Edición 1967.
6. CRAMER W. Métodos Matemáticos de estadística. Aguilar. Madrid, 1948. 4a. Edición.
7. CARPENTIER A., BLANDEAU P. H. LAUNEC B. HAY A., Laurent, D. DUBOST C. H.: Mitral and tricuspid valves replacement with frame mounted aortic heterografts. *Journal thoracic an C.V. Surg.* 56: 388, 1968.



VITALIDAD DE LA VALVULA AORTICA HUMANA CONSERVADA EN MEDIO DE CULTIVO

**Alberto Villegas H., M.D.*

***Emilio Bojanini, M.D.,*

****José Hernán López, M.D.*

*****Gabriel Ripoll, M.D.,*

con colaboración de Enrique Hernández,

Luzmila Acevedo

******Los laboratorios de Patología y
sección de virus de la Facultad
de Medicina de la Universidad de Antioquia.*

RESUMEN

Se estudió la vitalidad de la válvula aórtica conservada en solución de Hanks a 10°C empleando el cultivo de tejidos y la coloración vital como índice de viabilidad. Los hallazgos correlacionan bien con los cortes histológicos hechos simultáneamente y se demuestra que la vitalidad es excelente hasta treinta días de almacenamiento en válvulas tomadas dentro de las primeras doce horas de cadáveres conservados a una temperatura ambiental de 22°C.

INTRODUCCION

Homoinjertos de válvula aórtica han sido empleados en humanos en la posición de aorta descendente para control parcial de la insuficiencia aórtica desde hace 17 años (1). En 1962 Barrat Boyes los empleó por primera vez en la posición sub-coronaria (2). Entre estas primeras series se utilizaron válvulas tomadas en condiciones de esterilidad e implantadas casi inmediatamente; de éstas series iniciales hay varios pacientes que aún viven y las válvulas se

encuentran en perfectas condiciones de funcionamiento (3).

Debido a la escasa disponibilidad de válvulas humanas se hace necesario investigar medios de almacenamiento y esterilización de las mismas que permitan su libre empleo en la práctica quirúrgica.

Los métodos de esterilización y conservación más comunmente empleados son potentes y eficaces pero deletéreos para los tejidos y la experiencia ha demostrado

* Cirujano jefe Centro Cardiovascular Colombiano. Profesor agregado de cirugía, Facultad de Medicina U de A.

** Profesor patología, Facultad de Medicina U de A.

*** Profesor director de la sección de virus, Facultad de Medicina U de A.

**** Auxiliar de investigación Centro Cardiovascular Colombiano.

***** Técnicos de la sección de virus de la Facultad de Medicina U de A.

problemas atribuibles a éste deterioro inicial (4,5,6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15). La válvula que conserva los tejidos vivos ha demostrado su superioridad histórica y es por eso por lo que decidimos emprender nuestra experiencia con éste tipo de válvulas para lo cual escogimos la refrigeración y la conservación en solución balanceada de sales como lo es la solución de Hanks.

MATERIAL Y METODOS

Entre el mes de Septiembre de 1971 y el de Marzo de 1972 se coleccionaron 50 corazones humanos tomados durante la autopsia de cadáveres mantenidos a una temperatura ambiente promedio de 22°C de personas muertas en forma violenta. Dichos corazones se obtuvieron con técnica aséptica y la válvula aórtica fue disecada hasta dejar únicamente las valvas sigmoideas, la pared aórtica adyacente a su inserción y el anillo valvular. Las válvulas se introdujeron en recipientes estériles que contenían solución de Hanks con 1.000 unidades de Penicilina G. Potásica, un 1 mg. de Estreptomycin y 1 microgramo de Sulfato de Anfotericina, por cc; y fueron colocados en la nevera a 4°C.

A su debido tiempo las válvulas fueron enviadas al laboratorio de virus del Depto de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la U. de A. donde se hizo de inmediato pruebas de esterilidad bacteriológica por medio de la siembra de 0,2 cc. de la solución en que estaba guardada la válvula, en tubos de triptosa-fosfato, thioglicolato y Muller Hinton.

Los explantos (fragmentos de tejido destinados a la siembra) se prepararon dividiendo la válvula con tijeras hasta obtener los fragmentos más pequeños que fueran

posibles. La masa resultante suspendió en medio 199 con 20/o de glutamina y suero fetal bovino al 200/o y antibióticos en las concentraciones dichas atrás. A continuación se filtró por gasa estéril y se colocó en botellas de citocultivo a 37°C. este proceso se repitió a los 15, 30 y 45 días, utilizando fragmentos de la misma válvula que continuó en solución de Hanks a 4°C. Los citocultivos obtenidos en estos explantos, se leyeron a partir del 80. día, por espacio de una semana en días alternos, con el fin de observar la propagación de fibroblastos alrededor del explanto.

La preparación de explantos se hizo en las primeras 14 válvulas por el método de la tripsinización y en las restantes por el arriba descrito; para hacer la coloración vital, se tomó una muestra de la suspensión de células inicial y se adicionó de azul tripano al 0.10/o en la proporción de 2 partes de colorante por una de suspensión; de la muestra resultante se tomaron de 1 a 2 gotas que se colocaron en una cámara de Neubauer para observación microscópica a 10 aumentos y establecer así la proporción de células vivas (no teñidas). La coloración vital se hizo en las 26 válvulas primeras en el momento de sembrar el último explanto, en las 11 siguientes a la siembra del primero y del último y en las 13 últimas en el momento de sembrar cada uno de los explantos. Esto con el objeto de cuantificar la vitalidad.

Hemos interpretado el estudio microscópico de los explantos en la forma siguiente:

M.— Malo; cuando los fragmentos quedaron en suspensión y no se adhirieron a la pared de la botella.

R.— Regular; cuando los fragmentos se adherieron pero no proliferaron células a su alrededor.

B.— Bueno; cuando los fragmentos se adherieron y existió una proliferación marcada de fibroblastos alrededor (Fig. 1a. y 1b.).

En el momento de sembrar cada explanto se tomó un fragmento de la valva que fue colocado en formol al 10o/o para estudio histopatológico. De cada válvula se estudiaron así 4 especímenes tomados simultáneamente y de acuerdo con el día que se iba a sembrar el explanto. El tiempo de conservación después de haber sido extraídas de los cadáveres varió entre 1 y 300 días. Los cortes hechos a la valva fueron orientados indistintamente en forma longitudinal, transversal u oblicua, lo cual dificultó posteriormente el estudio comparativo de las fibras elásticas y colágenas. Los cortes fueron procesados para ser incluidos en parafina. De cada bloque se sacaron 5 cortes seriados que fueron coloreados con 1) Hematoxilina—eosina, para estudio de los elementos celulares; 2)

Verhoeff para estudio de las fibras elásticas. 3) Van Gieson para estudio de las fibras colágenas; 4) PAS para estudio de la sustancia intersticial, fibras colágenas y material PAS positivo; 5) Hematoxilina fosfotungstica de Mallory a unos pocos cortes para estudio más detallado de las fibras colágenas.

Para el estudio de la morfología celular se tomó el aspecto de la cromatina nuclear como base para evaluar la viabilidad de las células. El porcentaje de células con cromatina normal, en picnosis o lisadas fue determinado por la observación de varios campos microscópicos con el objetivo X 45, pero sin hacer recuentos celulares. Para las fibras elásticas se tomó la nitidez, ondulación e integridad de los haces como base de normalidad. Esto mismo se tuvo en cuenta para las fibras colágenas. La pérdida del carácter fibrilar de la ondulación, la homogenización o lisis y el aumento de la sustancia intersticial fueron evaluados para determinar el grado de alteración de las fibras elásticas y colágenas.

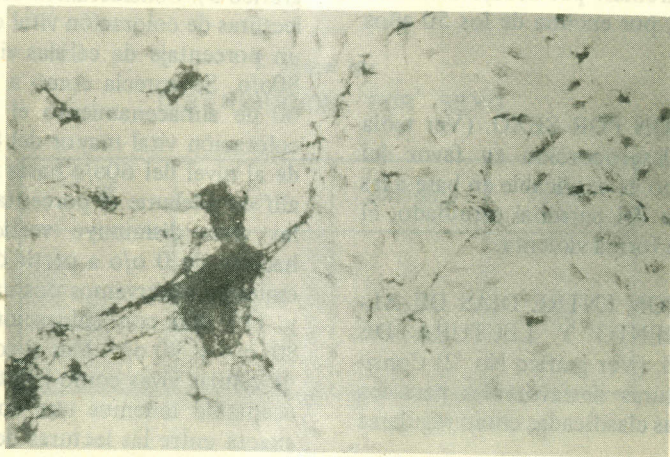


Figura No. 1A.

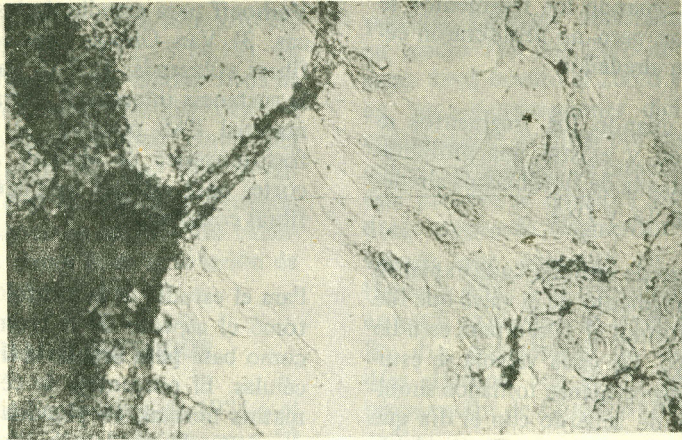


Figura No. 1B. Crecimiento de los explantos en medio de cultivo

RESULTADOS

DISTRIBUCION POR GRUPOS ETAREOS DE LA POBLACION ESTUDIADA.(ver gráfico 1). El 82o/o de los casos provino de pacientes en edades comprendidas entre los 10 y los 39 años, estando la mayoría entre los 20 y 29 años (36o/o). Hubo escasos representantes en las edades extremas: por debajo de los 10 años (1 caso); por encima de los 50 años (6 casos).

DISTRIBUCION POR SEXO. (Ver tabla No. 1) La desproporción en favor del sexo masculino es explicable en base a las características del personal estudiado, el cual murió en forma violenta.

CORRELACION ENTRE DIAS DE ALMACENAMIENTO Y LECTURA DE EXPLANTOS. (Ver gráfico No. 2) Consideramos lecturas desfavorables para los explantos a las clasificadas como regulares y malas.

Se aprecia como la incidencia de lecturas buenas en los explantos se prolonga uniformemente hasta el día 60 y en general va disminuyendo en porcentaje hasta llegar a 0 o/o a los 120 días.

CORRELACION ENTRE DIAS DE ALMACENAMIENTO Y PORCENTAJE DE COLORACIONES VITALES. (Ver gráfico 3). Consideramos desfavorables las lecturas de coloración vital que mostraron un porcentaje de células vivas mayor del 80o/o. Se aprecia como a partir del día 60 de almacenamiento el porcentaje de coloración vital mayor del 80o/o desciende al nivel del 60o/o hasta los 70 días; de allí en adelante el porcentaje de las células vivas disminuye verticalmente para hacerse de 0 o/o a partir del día 80. Sin embargo observamos dos casos entre 110 y 119 días con coloración vital entre 80 o/o y 90 o/o. Mas si tomamos 70o/o de células vivas como límite de viabilidad aceptable tenemos una correlación muy exacta entre las lecturas de los explantos

GRAFICO N°1

DISTRIBUCION POR GRUPOS ETAREOS.
DE LA POBLACION ESTUDIADA.

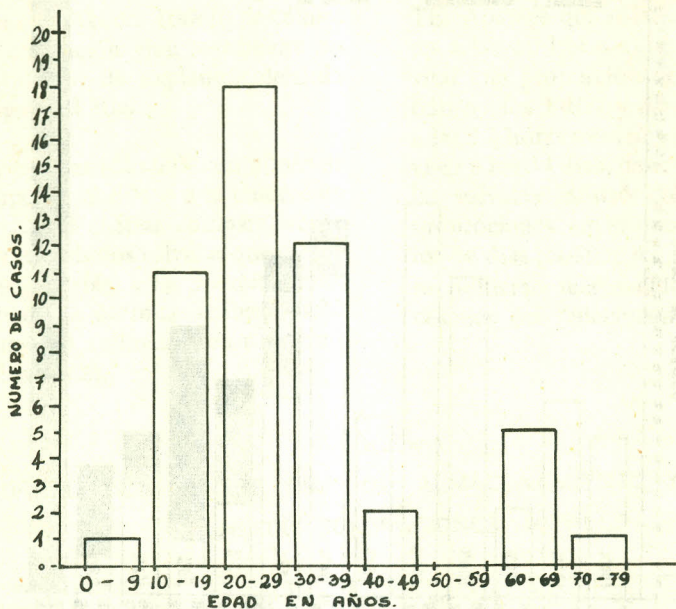


TABLA N°1
DISTRIBUCION POR SEXO

♂	♀	Sin dato	Total
40	6	4	50



GRAFICO N° 2

CORRELACION ENTRE DIAS DE ALMACENAMIENTO Y LECTURA DE EXPLANTOS.

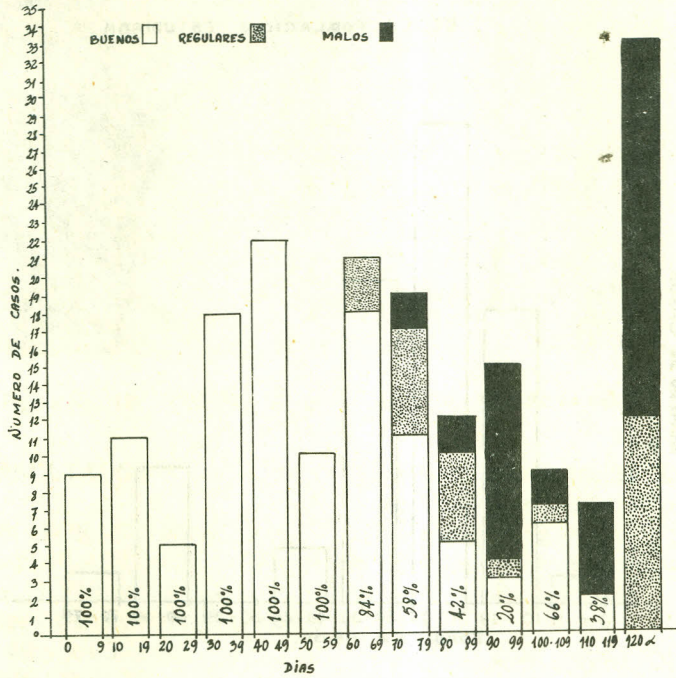
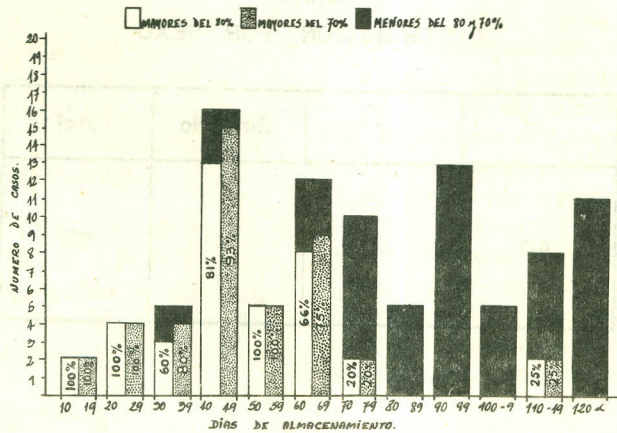


GRAFICO N° 3

CORRELACION ENTRE DIAS DE ALMACENAMIENTO Y PORCENTAJE DE COLORACIONES VITALES.



y la coloración vital; ésto es importante pues nos demuestra que para obtener un explanto bueno no se necesita que el 100 o/o de las células estén vivas. Según esta correlación con 70o/o a 100o/o de células vivas a la coloración vital se obtiene un buen crecimiento de explantos dejando así un margen del 30o/o.

Entre 30 y 39 días sólo hubo un 60o/o de lecturas superior al 80o/o a la coloración vital, sin que el análisis comparativo de los datos entre las dos válvulas que dieron lectura desfavorable y las 3 que dieron lectura favorable permita atribuir dicho comportamiento a ningún factor determinado. (Tabla No.2).

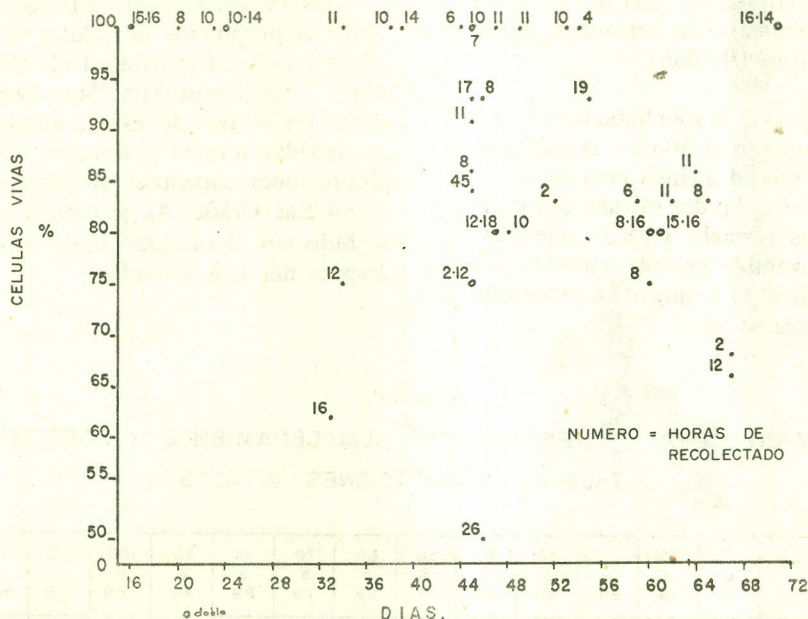
CORRELACION ENTRE DIAS DE ALMACENAMIENTO, PORCENTAJE DE CELULAS VIVAS Y HORAS DE RECOLECCION DESPUES DE LA MUERTE. Aparece que sólo una válvula recogida a las 16 horas mostró a la coloración vital una proporción de células vivas del 65o/o a los 3 días; y otra válvula obtenida a las 12 horas mostró un 75o/o de células vivas a los 34 días, de resto la totalidad de las válvulas mostró coloración vital en proporciones superiores al 80o/o, hasta los 44 días (Gráfico 4), siempre y cuando se hubieran recolectado hasta 12 horas después del fallecimiento.

TABLA N° 2

CORRELACION ENTRE DIAS DE ALMACENAMIENTO Y PORCENTAJE DE COLORACIONES VITALES

DIAS %	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
	a 9	a 19	a 29	a 39	a 49	a 59	a 69	a 79	a 89	a 99	a 109	a 119	ó más
0 - 9								1		7	4	3	7
10 - 19								1	1	2			1
20 - 29							1	1	3	2		3	1
30 - 39										1	1		
40 - 49										1			1
50 - 59					1			3	1				1
60 - 69				1			2	2					
70 - 79				1	2		1						
80 - 89					5	2	8					2	
90 - 99		2	4	3	8	3		2					
TOTALES	0	2	4	5	16	5	12	10	5	13	5	8	11
% DE LECTURAS < DEL 80%				40	18		33.3	80	100	100	100	75	100

G-N°4 Relacion entre coloracion vital, tiempo de almacenamiento y horas de recoleccion.



Morfología Celular(Gráfico 5). Las células se clasifican en normales, picnóticas y lisadas. Observamos que las válvulas preservadas entre 1-9 días mostraban un 100o/o de células “viables” (fig. 2 y 3). Este porcentaje va decreciendo al 25o/o entre los 40-49 días; de aquí en adelante los porcentajes de células “viables” no son de tener en cuenta. Hubo casos excepcionales como el caso No. 88 el cual al cabo de 101 días de conservación presentaba una celularidad “viable” de un 100o/o. En un principio se excluyeron las células con núcleos picnóticos como “no viables”. Luego al superponer los datos con los de la coloración vital en los cultivos, se ob-

servó que los datos eran muy dispares. En cambio si las células con núcleos picnóticos eran sumadas a las del núcleo normal los resultados se podían superponer y eran comparables a los obtenidos con la coloración vital, y lectura de explantos. Esto nos dice que una célula con núcleo picnótico puede ser aún funcionalmente activa. Los fibroblastos en las zonas de tejido conectivo denso permanecen por mas tiempo con núcleos bien preservados. En las zonas de la capa esponjosa las células parecen deteriorarse con mayor rapidez (Fig. 4). El endotelio es muy débil y sus células desaparecen muy rápidamente aún entre los 1-9 días de conservación.

Porcentaje de células vivas y células picnóticas
 en función de tiempo de almacenamiento.

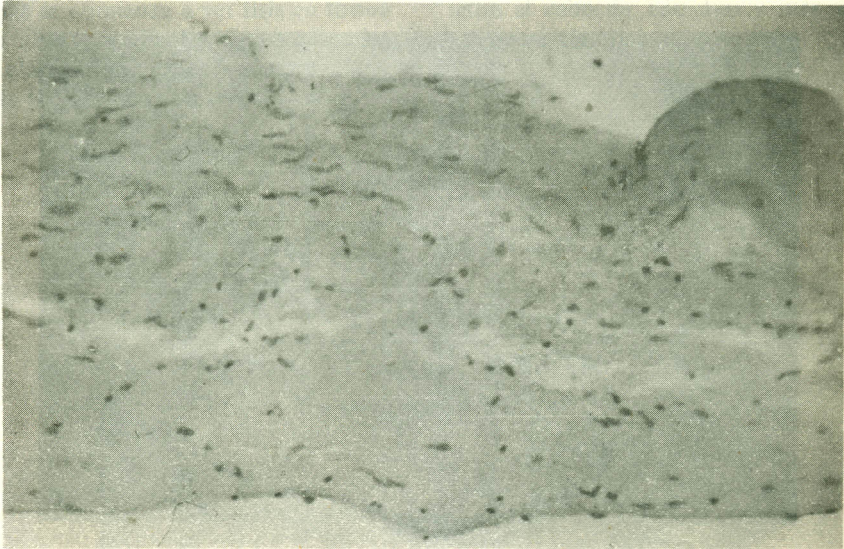
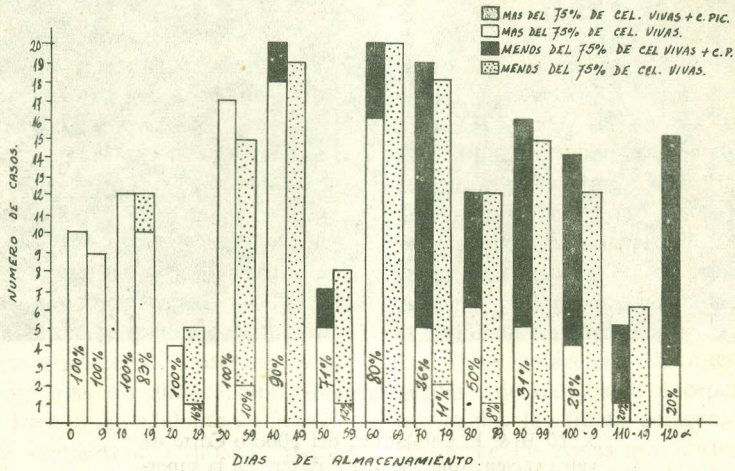


Figura No. 2

Corte de valva recién obtenida del cadáver. Nota la ausencia casi total de células endoteliales.

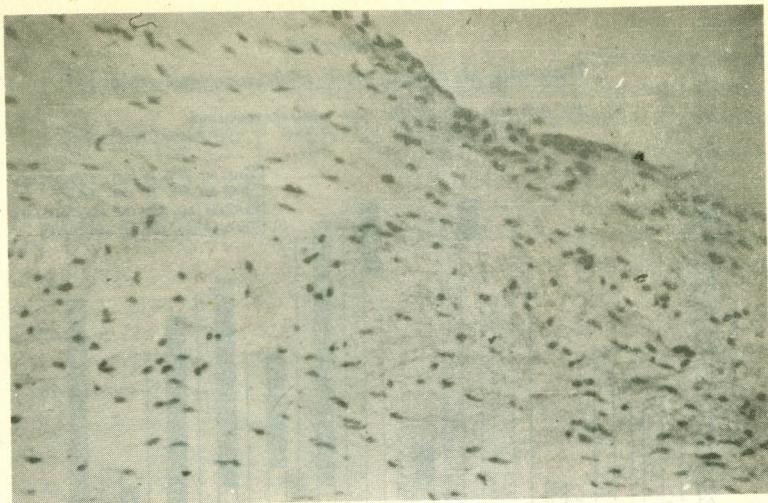


Figura No. 3

X 10 H & E. Celularidad del 100o/o Corte de valva recién obtenida del cadáver. En la superficie hay grupo de células endoteliales.

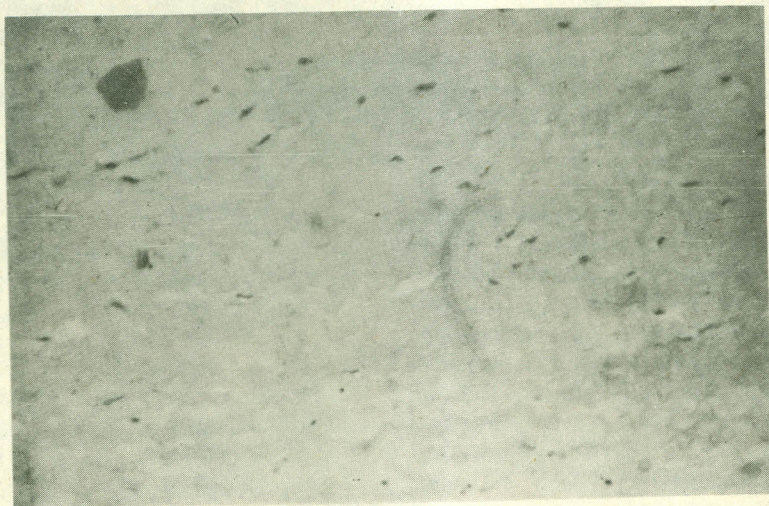


Figura No. 4

X 10 H & E. Celularidad del 75o/o. Corte de valva después de treinta días de almacenamiento. Zona de edema (espongiosis) en parte inferior.

Fibras elásticas. La proporción de fibras elásticas en los 4 cortes de cada valva es variable según el nivel donde fue tomado el fragmento para el explanto. Así, por ejemplo, en cortes de porción distal de la valva hay poco tejido elástico por debajo del endotelio de la cara ventricular. En cambio a medida que los fragmentos son más proximales al anillo aumenta el tejido elástico subendotelial y su distribución en capas bien definidas de fibras onduladas (Fig. 5). La falta de consistencia en la orientación de los cortes y en el nivel de donde fueron tomados, dificultó notablemente el estudio comparativo del tejido elástico. Sin embargo podemos concluir que las fibras elásticas se conservan bien hasta los 30 días de almacenamiento. (Gráfico 6). De aquí en adelante un 50% de los casos comienzan a mostrar fragmentación de las fibras y después de los 120 días se comienza a ver lisis en forma parcial (Fig. 6 y 7). En varios casos las fibras elásticas permanecían intactas después de los 120 días de conservación.

Fibras colágenas (Fig.8). La alternación más aparente en el tejido conectivo es la aparición de vacuolas en medio de las fibras colágenas, lo cual les dá un aspecto areolar (Fig. 9) o esponjoso. Este cambio es precoz y comienza a aparecer alrededor de los 30 días de conservación en líquidos de Hanks. Este es el prelude de otros cambios más severos, tales como la pérdida de la ondulación y laminación de las fibras colágenas y mas tarde la homogenización de las mismas. Todo este proceso va acompañado de una disminución del material PAS positivo en los espacios intersticiales, y en tiempo es paralelo con los cambios de fragmentación y lisis vistos en las fibras colágenas. De nuevo se debe anotar que hay casos excepcionales, en los cuales las fibras colágenas, especialmente en las zonas que corresponden al anillo fibroso, persisten sin mayor alteración al cabo de 120 días y más días de conservación.

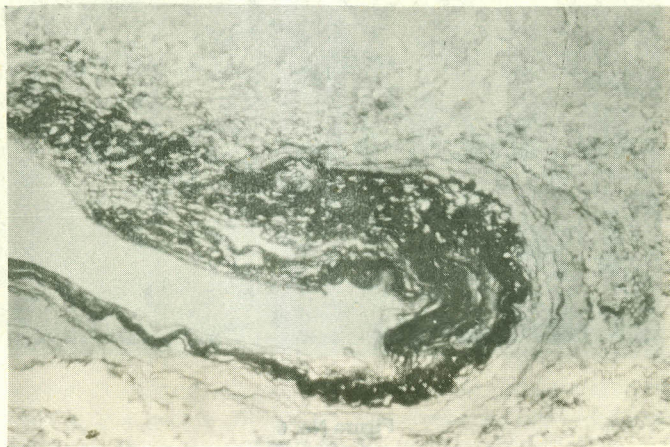


Figura No. 5

X 10 Verhoeff. Tejido elástico preservado.
Corte de valva recién obtenida del cadáver.

GRAFICO N° 6

CONSERVACION DEL TEJIDO ELASTICO

EN FUNCION DE TIEMPO.

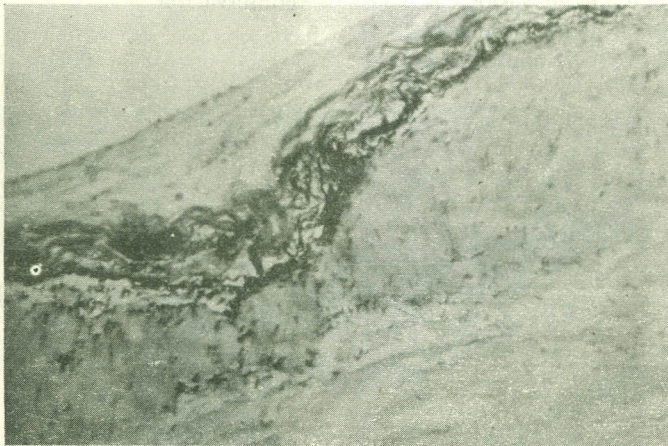
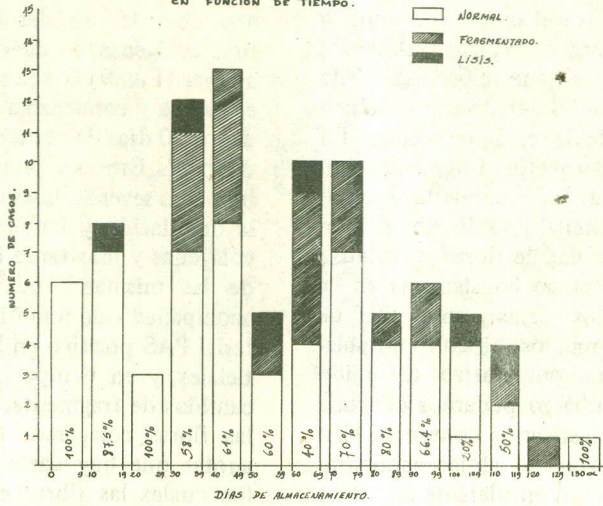


Figura No. 6

X 10 Verhoeff. Tejido elástico bien preservado. Corte de valva después de 300 días de almacenamiento.

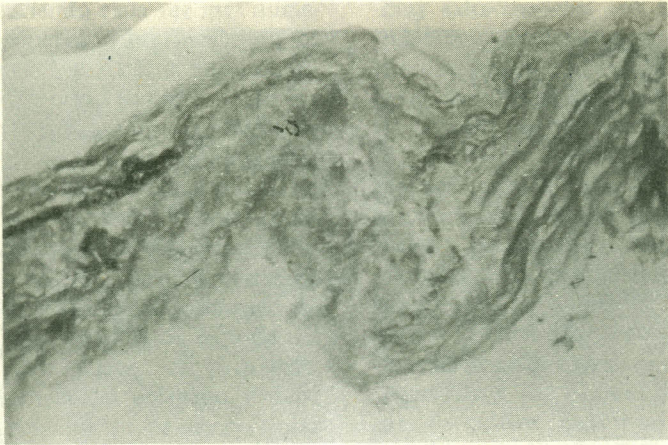


Figura No. 7

X 10 Verhoeff. Lisis del tejido elástico. Corte de valva de 95 días de almacenamiento.



Figura No.8

X 10 H & E. Colágeno con fibras onduladas que conservan distribución laminar. Corte de valva con 48 días de almacenamiento.

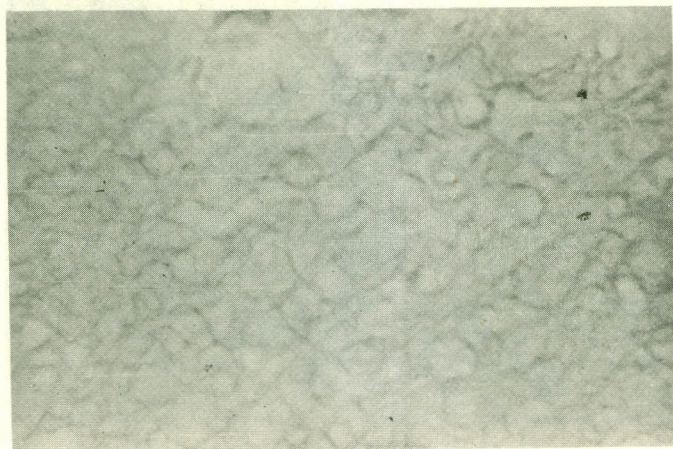


Figura No. 9

X 10 H & E. Colágeno cuyas fibrillas están disgregadas, de aspecto areolar por la inhibición de líquido. Corte de valva con 315 días de almacenamiento.

DISCUSION

Este estudio demuestra que las válvulas de cadáveres pueden almacenarse a 4^o C en solución salina balanceada (Hanks) adicionada de antibióticos conservando por un período de 60 a 70 días la viabilidad y alrededor del 75o/o de las células en el tejido conectivo de las valvas. Desde el comienzo se produce una disminución progresiva en el número de células viables. Esta solución no es realmente nutritiva y en ella no se produce la multiplicación de las células pero sí permite su conservación por algún tiempo, de tal manera que al pasarlas a un medio de cultivo o a un huésped pueden crecer, pues han conservado su viabilidad. Como hemos podido

ver en este trabajo, las células conservan su viabilidad y su capacidad de crecer en medio del cultivo y toman la coloración vital en forma aceptable hasta los 60–70 días. Este resultado contrasta con la afirmación de Gerbode (16) de que las células en válvulas almacenadas en solución de Hanks desaparecen totalmente a los 7 días.

El almacenamiento en este tipo de soluciones salinas balanceadas producen algunos cambios en el aspecto de los tejidos, tanto macro como microscópicamente. Las valvas desde un principio se vuelven adematosas. Este edema se revela en los cortes histológicos con la presencia de numerosas vacuolas en el tejido intersticial,

que se van haciendo cada vez más numerosas y van superando las fibrillas de los haces colágenos (Fig. 9). Este mismo cambio ha sido observado por algunos en los cortes de valvas frescas homoinjertadas, lo atribuyen a efectos de rechazo inmunológico. Es evidente que el edema puede ser el resultado de varias causas. En nuestro estudio no puede invocarse una causa inmunológica y debe, mas bien, pensarse en fenómenos de intercambio osmótico de iones. Esta impregnación de líquido del tejido conectivo puede ser perjudicial para la resistencia del colágeno y debe buscarse una solución cuyos componentes pueden evitar que éstos cambios se produzcan.

En las células se presentan cambios desde un comienzo. Las que mas precozmente lo muestran son las células del endotelio. Estas desaparecen más rápidamente (Fig. 2), posiblemente a causa del manejo de las válvulas durante su obtención, preparación y almacenamiento. Algunos grupos persisten por pocos días (8 a 10) para luego desaparecer, mostrando los cambios de necrosis simple que la llevan a la muerte.

Los fibroblastos de la capa fibrosa y otros elementos celulares del conectivo laxo de la esponjosa comienza por mostrar picnosis del núcleo por condensación de la cromatina nuclear y luego autolisis; quedando solo la sombra de la célula. En el gráfico No. 5 se puede ver la forma como se vá declinando la población celular con el paso de los días y también la correlación del aspecto microscópico de las células y su capacidad para captar el colorante vital. La determinación del porcentaje de la población celular por la apreciación de varios campos del corte de la válvula con objetivo de gran aumento (x45) puede no ser muy exacta. Sin embargo correlaciona

muy estrechamente con la coloración vital. Hay métodos como la auto-radiografía que podría darnos una mejor apreciación de la viabilidad celular. Es interesante conocer con exactitud cual es el período crítico en que las células del injerto pueden aún sobrevivir, persistir y ser capaces, teóricamente al menos, de remodelar y reparar la valva alargando su funcionalismo eficientemente. Por determinación de la cromatina sexual nuclear Mohri (18) ha demostrado que los fibroblastos persisten de uno a dos años en valvas injertadas y son capaces de crecer en medio de cultivo. Las fibras colágenas y las elásticas que son las que forman el esqueleto de la válvula, también sufren alteraciones en soluciones salinas balanceadas. Para mantener fibras colágenas intactas es menester fibroblastos viables. No sabemos aún si los fibroblastos vivos presentes en las valvas almacenadas en éstas soluciones llevan a cabo funciones anabólicas como lo hacen en medios de cito-cultivos. Ya mencionamos que uno de los cambios precoces es la inhibición del tejido intersticial por líquidos que le dá a los cortes un aspecto areolar o esponjoso (Fig. 9) y que van disgregando las fibrillas de los haces colágenos. Mas tarde aparece (30 días) pérdida de la ondulación de las fibras colágenas. Esta alteración en el aspecto debe ser una consecuencia de cambios en las moléculas de la fibra colágena. Una fibra colágena intacta, con buena resistencia, es indispensable para el buen funcionamiento de la válvula. En la solución de Hanks, no se ven cambios degenerativos severos de las fibras por un período largo de nuestros casos después de 120 días de almacenamiento.

La falta de consistencia en la orientación de los cortes y el nivel de donde fueron,

tomados, dificultó notablemente el estudio comparativo del tejido elástico. Este parece resistir por menos tiempo la acción del almacenamiento. Durante los primeros 30 días no hay alteraciones aparentes en los haces de fibras elásticas (Fig. 5) de las capas ventricular y arterial. Después de éste tiempo comienza a presentarse fragmentación y por último lisis de las fibras elásticas (Fig. 7). Llama la atención que en algunos de nuestros casos la viabilidad celular y la preservación de fibras colágenas y elásticas, fué más allá de los períodos críticos anotados para los otros casos (Fig. 6). Las causas de éstas diferencias en el comportamiento de éstos elementos se escapan a nuestros conocimientos y son el motivo de nuevos estudios experimentales que se están planeando.

CONCLUSIONES

El 75o/o de los fibroblastos de la válvula aórtica pueden conservarse vivos en solución salina balanceada de Hanks a 10°C hasta 60 días comprobado con cultivos de tejido y coloración vital. Los estudios histológicos corroboran esto, si se acepta que células con núcleo picnótico aún conservan la capacidad de reproducirse, tal como parece demostrarlo esta experiencia. Sin embargo deben hacerse estudios con otras técnicas tales como la auto-radiografía.

En la zona esponjosa las células parecen deteriorarse con mayor rapidez. El número de horas, después de muerto el individuo, en que pueda tomarse la válvula parece oscilar alrededor de 12 en cadáveres guardados a una temperatura ambiente promedio de 22° C.

El endotelio celular desaparece rápidamente.

El tejido elástico se conserva bien durante 30 días.

El tejido conectivo toma un aspecto areolar a partir de los 30 días. La fibra colágena especialmente en las zonas que corresponden al anillo fibroso persiste sin mayor alteración hasta 120 días.

SYNOPSIS

The viability of the aortic valve stored in Hank's solution at 10°C was studied and assessed by tissue culture and vital stain as an index of vitality. The findings correlate well with histology and it is demonstrated that viability is excellent up to thirty days in valves taken within twelve hours of death of cadavers kept at 22° C.

REFERENCIAS

1. Heimbecker, R.O., Aldridge, H.E. and Lemite, G.: The durability and fate of aortic valve grafts. An experimental study with a long-term follow-up with clinical patients. *J. Cardiovasc. Surg., Torino*, 9: 511 1968.
2. Barratt-Boyes, B.C.: Aortic Homograft valve replacement. A long term follow-up of an initial series of 101 patients. *Circulation*, 40: 763 1969

3. Barratt-Beyes Brian: Personal Communication, 1971.
4. Angell, W.W.: Long-term Prognosis following valve replacement. Conference proceedings: Second Conference on Cardiovascular Disease, Snowmass-at-Aspen, Aspen, Colorado, January 10-12, 1971.
5. Braunwald, N.S. and Detmer, D.E.: A critical analysis of the status of prosthetic valves and homografts. *Prog. cardiovasc. Surg.* 11: 113 1968
6. Duvoisin, G.E., Wallace, R.B. and Ellis, F.H., Jr.: Late results of cardiac valve replacement. *Circulation*, 37, Suppl. 275-85 1968.
7. Duvoisin, G.E. and McGoon, D.C.: The Advantages and Disadvantages of prosthetic valves for aortic valve replacement. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 11: 294 1969.
8. García, M.C., Clarysse, A.M., Alexander, C.S. sake, Y. and Swaim, W.R.: Hemolytic anemia due to progressive enlargement of silastic ball component of aortic prosthesis. *Circulation* , 38: 505 1968.
9. Proceedings: International Workshop on prosthetic valves. Los Angeles, California 1961.
10. Post graduate course: American College of Surgery. Chicago, Illinois, Fall 1970.
11. Spencer, F.C.: Surgical treatment of valvular Heart Disease. VII. Prosthetic Cardiac valves. Prognosis and Management. *Amer. Heart J.*, 76: 839 1968.
12. Bahnon, H.T., Hardesty, R.L. and Baker, L.D. Jr.: Fabrication and evaluation of tissue leaflets for aortic and mitral valve replacement. *Ann. Surg.*, 171: 939 1970.
13. Gerbode, F.: Proceedings of the first International Workshop on tissue valves, October 4-5, 1969. *Ann Surg.*, 172, Suppl.
14. Spencer, F.C., Cortes, L., Marcarenhas, G., Ifuku, M. and Koepke, J: Mechanism of thrombus formation upon Starr-Edwards prosthetic mitral valves. *Ann. Surg.*, 165:814. 1967
15. Irwing B. Boruchow, M.D., Howard W. Ramsey, M.D. and Myron W. Wheat, Jr., M.D., Gainesville, Fla.: Complications following destruction of the cloth covering of a Starr-Edwards aortic valve prosthesis. *Thoracic and Cardio. Surg.* 62: 290, 1971.
16. Mohri, H., Reichenbach, D.D., Barnes, R.W. Nelson, R.J. and Merendino, K.A. Studies of antigenicity of the Homologous aortic valve. *J. thorac. Cardio-vasc. Surg.*, 54: 564 1967

HISTOPLASMOSIS GENERALIZADA CONCOMITANTE CON TUBERCULOSIS GANGLIONAR

**Oscar Ruiz*

***Mario Robledo*

****Angela Restrepo y*

****Federico Díaz*

Con la colaboración técnica de

****Luz H. Moncada*

****y Lilliam Alvarez*

INTRODUCCION

La histoplasmosis generalizada es una de las formas más letales de esta micosis (1) y corresponde a aquella que fuera originalmente descrita por Darling (2).

La asociación histoplasmosis-tuberculosis no es infrecuente en la forma pulmonar, pero sí en la ganglionar (3,4,5). El pronóstico y el tratamiento del paciente dependerán de la demostración de ambos agentes etiológicos. El presente informe describe uno de tales casos, en un paciente colombiano.

INFORME DEL CASO

Paciente A.C.C., historia clínica No. 651-694 del Hospital Universitario San Vicente de Paul. Se trata de un paciente de 24 años, sexo masculino, agricultor, natural y residente en el área rural de Heliconia (Antioquia), quien consulta al Hospital el 14 de febrero de 1973 por cefalea, astenia, y palidez. La enfermedad se inició hace 3 meses pero, en el último mes, los síntomas se han acentuado hasta impedirle desempeñar, aún parcialmente, su oficio. Al interrogarlo relata fiebre, no cuantificada, especialmente vespertina; anorexia, disnea de medianos y grandes

* Departamento de Medicina Interna.

** Departamento de Patología.

*** Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

- 1) Biopsia de ganglio cervical para estudio anatomopatológico, incluyendo coloraciones especiales (6).
- 2) Biopsia de ganglio cervical y médula ósea para cultivo de bacilo tuberculoso y de hongos. Para el primero el medio de cultivo empleado fué el de Lowenstein-Jensen (7); para los segundos se emplearon medios con antibióticos y antimicóticos (Sabouraud modificado *) incubados a temperatura ambiente y medios líquidos (tripticasa soya **) para incubación a 37 °C (8). Todos los cultivos fueron mantenidos en observación por un período de 6 semanas, reconociéndose los microorganismos por el examen directo de las colonias y por coloraciones hechas a partir de las mismas.
- 3) Pruebas serológicas: fijación de complemento e inmunodifusión en gel de agar, utilizando antígenos micelial y levaduriforme del *Histoplasma capsulatum* (9,10) y del *Paracoccidioides brasiliensis* (11). Estas pruebas fueron realizadas en repetidas ocasiones. No se aplicaron pruebas cutáneas con antígenos micóticos por la posibilidad de inducir la aparición de anticuerpos circulantes como respuesta a la histoplasmina (12).

Los resultado de estas pruebas, verificadas dentro de los 10 primeros días de hospitalización del paciente, permitieron el diagnóstico de histoplasmosis. La biopsia (M No. 17-14-13) reveló granulomas con

necrosis central, células gigantes tipo Langhans y con coloraciones especiales, la presencia de pequeñas levaduras (2-4 micras) Fig. 2). Tanto el cultivo de ganglio como el de médula ósea fueron negativos para Mycobacterias, pero positivos para *H. capsulatum*. (Fig. 3,4). Las pruebas serológicas no permitieron detectar anticuerpos para hongos.

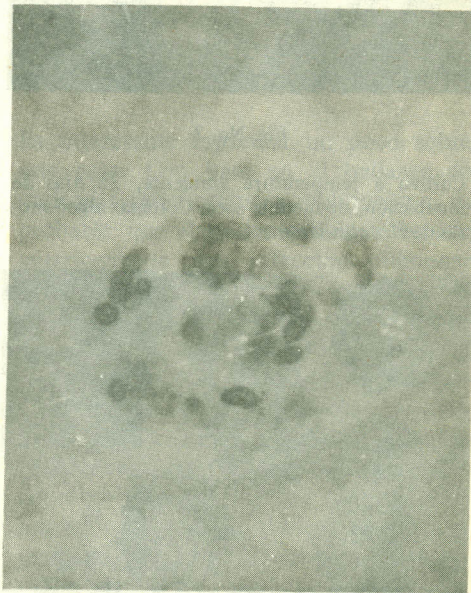


Fig. No.2

Biopsia de ganglio cervical. Se observan levaduras (*H. capsulatum*) en el centro del granuloma (100X)

Con el diagnóstico de histoplasmosis, el paciente empieza a recibir tratamiento

* Mycosel Agar, Baltimore Biological Laboratory, Cockeysville, Maryland.
 ** Trypticase Soy Broth, B.B.L., Cockeysville, Maryland.

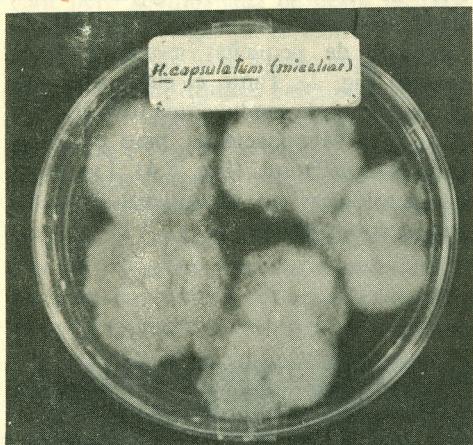


Fig. No. 3

Cultivo a temperatura ambiente, 20 días de incubación, de médula ósea. Colonias algodonosas de *H. capsulatum*.

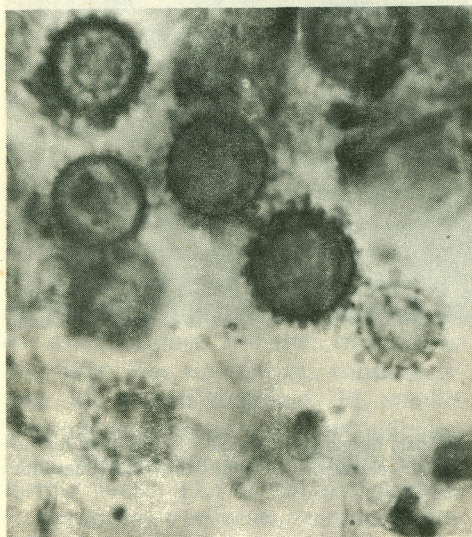


Fig. No. 4

Preparación microscópica del cultivo anterior. Clamosporos tuberculados de *H. capsulatum*.

*** Fungizone, Squibb.

con anfotericina B***, siguiendo las recomendaciones y dosificación propuestas por Winn Seabury (13,14). Se alcanza una dosis total de 1.450 mgr. de la droga, sin que las pruebas de función renal se muestren alteradas. Igualmente se dió tratamiento con tetracloroetileno para la unicinariosis; para la anemia se aplicaron 1.850 c.c. de glóbulos rojos empacados y se administró sulfato ferroso oral (200 mg./ día por 104 días) e intravenoso (2.000 mgr. del complejo hierro-dextrano).

La evolución del paciente no fué satisfactoria. Aunque hubo mejoría transitoria desde el punto de vista del compromiso ganglionar, el estado general no mejoró. No hubo aumento de peso, la fiebre continuó, pudiéndose atribuir sólo a veces, a la aplicación de la anfotericina. La anemia se mostró refractaria al tratamiento, no elevándose las cifras de hemoglobina por encima de 6,0 grs. Mes y medio después del ingreso y cuando la dosis de anfotericina alcanza 1.450 mgr., ocurre una reactivación del proceso ganglionar, aumentando el tamaño de algunos de los nódulos pre-auriculares, sub-maxilares e inguinales. El material obtenido por punción (23,IV/73) de uno de ellos es estudiado desde el punto de vista de hongos y de mycobacterias. Veinte días después, las pruebas son informadas negativas para los primeros, pero positivas para las segundas, aislándose una mycobacteria compatible con *M. tuberculosis*. Poco después, una radiografía de pelvis, ordenada con base en dolores osteoarticulares difusos de dicha región, muestra zonas osteolíticas en el isquión. Se suspende el tratamiento antimicótico y se instaura el anti-tuberculoso, a base de estreptomycin (1 gr./ día) e isoniacida (300 mg/día). Por

esta época, un nuevo examen serológico, el 4o. de la serie, muestra un título de 1:16 en la fijación del complemento con el antígeno levaduriforme de *H. capsulatum*. Con 176 días de hospitalización el progreso del enfermo continuó siendo insatisfactorio. La fiebre siguió presente, sin que fuera ya posible demostrar la viabilidad de los agentes etiológicos por biopsias, ni por cultivos de ganglio cervical y médula ósea. Igualmente fueron negativos en repetidas ocasiones los hemocultivos para bacterias y los extendidos de sangre periférica para hemoparásitos.

El paciente manifiesta reiteradamente el deseo de abandonar el servicio y ante su insistencia se le da de alta, con tratamiento ambulatorio antituberculoso (3 gr. semanales de estreptomycin y 300 mgrs. de isoniacida) y recomendación explícita de regresar a control en dos meses. Esta recomendación no fué cumplida, ignorándose su ulterior evolución.

COMENTARIOS

En la literatura médica colombiana y hasta 1968 se contabilizaron 72 casos de histoplasmosis (15, 16, 17, 18 y 19); sin embargo, el número de casos diagnosticados en los centros médicos de Medellín y de los cuales tenemos conocimiento personal, ha sobrepasado esta cifra estimándose que más de 100 casos no han sido publicados. De los publicados, cerca de 15 han correspondido a formas fatales, muchas de ellas diseminadas (20) y con serio compromiso del sistema reticuloendotelial, como ocurre con el presente caso. La coexistencia de histoplasmosis y tuberculosis a nivel pulmonar fue informada por Pedraza (18) en un paciente. En otros países (3,4,5), La asociación de estas entidades se presenta con más fre-

cuencia, pero a nivel pulmonar. Vanek y Schwarz (21, 22) comentan que se dista mucho de conocer con exactitud la incidencia de tal combinación. Hughes (22,23), informó sobre el aislamiento de *H. capsulatum* y de una mycobacteria escotocromógena a partir de un caso de adenitis cervical en una niña, la cual se recuperó después del tratamiento. Pinkerton (5) comenta que, juzgando por los casos fatales, las lesiones diseminadas son más a menudo el resultado de la histoplasmosis que de la tuberculosis. Igualmente, señala que ciertas alteraciones inmunológicas podrían facilitar la coexistencia de ambas entidades.

Es interesante especular un poco sobre este caso. Con base en el hallazgo de múltiples calcificaciones pulmonares, es probable que el paciente hubiese tenido anteriormente una infección pulmonar histoplasmósica primaria ya que en el momento de la consulta existían calcificaciones pulmonares. La infección primaria, aún si es benigna, se ve acompañada de diseminación como lo atestiguan las múltiples calcificaciones demostrables en el bazo de residentes en zonas endémicas. Es concebible que en nuestro caso, tal diseminación (3, 23, 24) hubiese tenido lugar permaneciendo viables las formas infectantes a nivel de los nódulos linfáticos y dando lugar, con el transcurso del tiempo, a la forma clínica de una reactivación endógena que motivó la consulta. Es decir, que entre la primo-infección respiratoria y la evolución del cuadro motivo de consulta, pudieron haber transcurrido varios años.

Aunque la parasitosis intestinal y la desnutrición que afectaban al paciente pudieran explicar en parte su intensa anemia, el hecho de que los tratamientos usuales

para la misma no hubiesen surtido efecto indica que otro proceso diferente, relacionado más bien con los propios órganos hematopoyéticos, fué la causa de dicho trastorno. Es sabido que cuando hay compromiso de la médula ósea por el *H. capsulatum*, se suceden cambios marcados e intensos en las series roja y granulocítica, con depleción marcada de la primera (1,21, 23).

Cabe también preguntarse cuál fue la etiología de la lesión ósea. En las formas sistémicas de la histoplasmosis el compromiso óseo es bastante raro (3), en contraste con la frecuente invasión de la médula ósea. Sin embargo, los síntomas de lesión ósea se hicieron clínicamente aparentes casi al terminar el tratamiento con anfotericina B, siendo difícil determinar su verdadera etiología. Por una parte, la cantidad de droga antimicótica administrada sería insuficiente para esterilizar un posible foco óseo, pero, por otra, su presencia coincidió con la reactivación del proceso ganglionar atribuible a la infección tuberculosa.

¿Cómo y cuándo se llevó a cabo la infección por el *Mycobacterium*? Vimos como los cultivos de orina, de médula ósea y de ganglio linfático y los estudios anatomopatológicos no demostraron la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en el momento de la admisión. Adquiriría el

paciente su tuberculosis durante el período hospitalario? O, se reactivaría algún foco extrapulmonar durante el curso del tratamiento con antimicóticos? Es muy probable que la defensa celular de este paciente, con un tan serio compromiso de los órganos del SRE, estuvieran bajas y que la batalla fuera ganada fácilmente por los invasores.

Aunque sabemos que los anticuerpos circulantes no son protectores en las micosis profundas, la incapacidad para formarlos, demostrada por su ausencia en casi todas las pruebas serológicas que se llevaron a cabo, indica una depresión en todo el sistema de defensa del paciente. Por lo demás, no es raro el tener pruebas serológicas negativas en las formas diseminadas de histoplasmosis (12, 23).

Según Sweany et al. (24,25) existe la posibilidad de que la histoplasmosis actúe como un mecanismo desencadenante de otras condiciones patológicas. En algunos de los casos de histoplasmosis y tuberculosis visto por estos autores, la primera entidad pareció preceder y desencadenar la tuberculosis. Algo similar pudo haber sucedido en nuestro paciente.

Este caso ilustra las dificultades diagnósticas y de tratamiento que pueden presentarse en ciertos pacientes, siendo necesaria la integración entre la clínica y los laboratorios.

SUMARIO

Se presenta la historia de un paciente con histoplasmosis generalizada quien presentó también y durante el tratamiento antimicótico, una tuberculosis ganglionar. Los diagnósticos fueron establecidos por la visualización y el aislamiento del *Histoplasma capsulatum* y del *Mycobacterium tuberculosis*. Se analizan algunos de los problemas surgidos durante la evolución del paciente y el resultado inadecuado de la terapia.

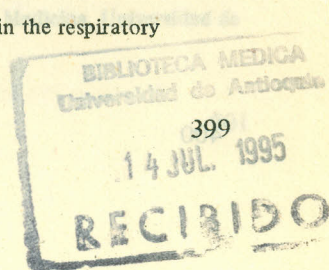
SYNOPSIS

The history of a 24-years-old patient with systemic histoplasmosis and coexistent tuberculous adenitis is presented. The dual diagnosis was established by the

isolation of *H. capsulatum* and *M. tuberculosis* from bone marrow and lymph node exudates. The inadequate response to treatment and the problems arisen during the patient's clinical course are discussed in the text.

REFERENCIAS

1. Sarosi, G.A.; D.W. Voth; B.A. Dahl; I.L. Doto y F.E. Tosh. Disseminated Histoplasmosis. Results of long term follow-up. Ann. Int. Med. 75: 511-516, 1971.
2. Darling, S.T. A protozoan general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen and lymph nodes. J.A.M.A. 46: 1238, 1906.
3. Schwarz, J. Histoplasmosis, en "The Pathological anatomy of mycosis. Human infection with fungi, Actinomycetes and Algae". R.D. Baker, Editor, Springer-Verlag, Berlin, 1971, pags. 67-130.
4. Goodwin, R.A.; Snell, J.D.; Hubbard, W.W. y R. T. Terry Relationships in combined pulmonary infections with *H.capsulatum* and *M. tuberculosis*. Am. Rev. Resp. Dis. 96: 990, 1967.
5. Pinkerton, H. Differential diagnosis in "Histoplasmosis". Sweany, H.C. Edit. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1960, pags. 424-448.
6. Grocott, R.G. A stain for fungi in tissue sections using Gomori's methenamine silver nitrate technique. Am. J.Clin. Path. 25:975-979, 1955.
7. Kubica, G. P y W.E. Dye. Laboratory methods for clinical and Public Health Mycobacteriology. U.S. Dept. of HEW, Publication No. 1547, 1967.
8. Ajello, L.; L. Georg; W. Kaplan y L. Kaufman. Laboratory Manual for Medical Mycology. Communicable Disease Center, Atlanta. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Publ. No. 994, 1963.
9. U.S. Department of Health, Education and Welfare. Standardized diagnostic complement fixation method and adaptation to micro-test. Publication No. 1228, 1965.
10. Heiner, D.C. Diagnosis of histoplasmosis usin precipitin reactions in agar gel. Pediatrics 22: 616-627, 1958.
11. Restrepo, A. y L.H. Moncada. Serologic procedures in the diagnosis of Paracoccidioidomycosis. Proc. Inter. Symp. Mycoses PAHO Scientific Public No. 205, Washington, D.C. 1970, pags. 101-110.
12. Campbell, C.C. Use and interpretation of serologic and skin tests in the respiratory mycoses. Dic. Chest. 54: 49-54, 1968.



13. Winn, W.A. The use of amphotericin B. in the treatment of coccidioid disease. *Am. J. Med.* 27: 617-623, 1959.
14. Seabury, J.H. The treatment of Coccidioidomycosis, Cryptococcosis and Histoplasmosis. *Proc. Internal. Symp. Mycoses PAHO Scientific Pub. No. 205*, Washington, D.C. 1970, pags. 128-134.
15. Posada, H. Histoplasmosis en Bolívar, Antioquia *Ant. Méd.* 15: 199-210, 1965.
16. Rocha, H.;F. Martín y A. Méndez. Histoplasmosis sistémica. *Mycopath. Mycol. Appl.* 36: 55-74, 1968.
17. Peña, C. Deep. Mycotic Infections in Colombia. *Am. J. Clin. Path.* 47: 505-520, 1967.
18. Pedroza, M.A. Mycotic infections at autopsy. A comparative study in 2 University Hospitals. *Am. J. Clin. Path.* 51: 470-476, 1969
19. López, H.; H. Hurtado y E. Correa. Las micosis profundas en el Hospital San Juan de Dios. *El Médico* 10: 20-27, 1965.
20. Camacho, M. Histoplasmosis en Cartagena. *Tribuna Médica*, 23 de agosto de 1971, pags. A12-A17.
21. Robledo, M. y A. Restrepo. Histoplasmosis. *Antioquia Médica* 14: 335-351, 1964.
22. Vanek, J. y J. Schwarz. The gamut of Histoplasmosis. *Am. J. Med.* 50: 89-104, 1971.
23. Hughes, W.T. *Histoplasma capsulatum* and atypical Mycobacteria. *Am. J. Dis. Child.* 110: 89, 1965
24. Smith, J.W. y J.P. Utz. Progressive disseminated Histoplasmosis. *Ann. Int. Med.* 76: 557-565, 1972.
25. Sweany, H.C.; D. Gorelick, F.C. Collar y J.L. Jones. Pathologic and some diagnostic features of histoplasmosis in patients entering a Missouri Hospital. *Dis. Chest.* 42: 281-305, 1962.

VALOR DEL HEMOCULTIVO
EXPERIENCIA CON 81 PACIENTES, INCLUYENDO DOS
BACTEREMIAS ANAEROBIOS

*Federico Díaz G.

RESUMEN

En el lapso de un año (1973) se hicieron hemocultivos a 81 pacientes, utilizando tanto medios de cultivo aerobios como un caldo anaerobio. La tercera parte de los pacientes (27/81) revelaron uno o más hemocultivos positivos; los correspondientes microorganismos se interpretaron como etiológicamente significativos en el 62,90/o de los casos, (17/27); la bacteremia fue persistente mas bien que intermitente como lo evidenció la aparición de crecimiento en el 80,80/o (59/73) de los hemocultivos practicados a los 27 pacientes positivos. En dos personas se demostró bacteremia por anaerobios: en la primera el germen causal fue *Bacteroides spp.* y en la segunda una asociación de este mismo microorganismo con *Peptostreptococcus spp.*

Se comprobó que el crecimiento bacteriano se evidencia en los 4 primeros días de incubación en las dos terceras partes de los pacientes.

La antibioterapia, previa o concomitante, disminuyó significativamente la tasa de positividad de los hemocultivos.

Se hace énfasis en la necesidad de recurrir a una combinación de criterios, clínicos y microbiológicos, para interpretar los resultados de los hemocultivos, en vista de la creciente incidencia de infecciones oportunistas debidas a microorganismos de la flora normal, antes considerados inofensivos.

* Profesor, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia.,

El hemocultivo es una de las contribuciones más valiosas que el laboratorio de Microbiología puede hacer para comprobar la etiología de los síndromes infecciosos; así se lo halla positivo en las bacteremias transitorias de la neumonía neumocócica, la meningitis bacteriana, las infecciones urinarias agudas y las salmonelosis, muy particularmente la fiebre tifoidea; también se obtienen hemocultivos positivos en el curso de infecciones biliares y puerperales, así como en las peritonitis y osteomielitis.

Es, por otra parte, fácil demostrar bacterias en la sangre cuando el paciente tiene un síndrome compatible con septicemia y, finalmente, hay algunas enfermedades como la brucelosis y la endocarditis bacteriana cuyo diagnóstico de certeza sólo puede establecerse al obtener hemocultivos positivos.

La revisión que se presenta tuvo por objetivo evaluar la experiencia obtenida con los hemocultivos procesados durante el año de 1973 y establecer una interpretación de los hallazgos microbiológicos a la luz de la información clínica disponible.

MATERIALES Y METODOS

Nuestra casuística está constituida, a partes sensiblemente iguales, por los hemocultivos practicados en el laboratorio de Bacteriología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y en la práctica privada del autor; los medios y métodos fueron los mismos en ambos laboratorios, a saber:

1. *Preparación de la piel.*

El sitio seleccionado para la punción venosa se desinfectó con tintura de yodo al 20% y, a continuación, se removió el yodo con alcohol étlico al 70%; para ambas etapas la torunda de algodón fue movida circularmente del centro a la periferia.

2. *Toma de la muestra.*

Siempre que las circunstancias del paciente lo permitían se extrajeron 10 c.c. de sangre para cada hemocultivo; cantidades menores se obtuvieron en niños, en pacientes en choque o en quienes presentaban dificultades grandes para la punción venosa. La muestra se depositó, inmediatamente después de obtenida, en el caldo de cultivo teniendo la precaución previa de flamear la boca del frasco.

3. *Caldo de cultivo.*

Se preparó utilizando Caldo Triptica-Soya* a la concentración recomendada por el fabricante y con la adición de citrato de sodio al 0,20% como anticoagulante y agar al 0,10% para limitar la difusión de oxígeno en el caldo. Se lo distribuyó en cantidades de 60 c.c. en frascos planos de vidrio transparente de 120 c.c. de capacidad.

4. *Diluciones.*

En pacientes que estaban recibiendo antibióticos, o los habían recibido en los últimos días, se diluyó

* Trypticase Soy Broth; Baltimore Biological Laboratory, Cockeysville. Maryland. EE.UU.

cada muestra transfiriendo 4 c.c. de la mezcla caldo-sangre del primero a un segundo frasco de cultivo, con el fin de minimizar la acción de dichas drogas.

5. *Cultivo anaerobio.*

Como único método anaerobio se dispuso del Caldo Tioglicolato con Dextrosa y Resazurina**, distribuido en cantidades de 10 c.c. en tubos con tapón de rosca; antes de inocularlo con 2 c.c. de la mezcla caldo-sangre original, el tioglicolato fue hervido 10 minutos al baño maría y enfriado rápidamente en agua corriente; este procedimiento asegura la reducción del medio.

6. *Incubación.*

Se llevó a cabo a 37° C. por un período de hasta 14 días, con lectura diaria y coloración de Gram tan pronto se observaban signos de crecimiento, a saber: turbidez, estrías, grumos o gas. De acuerdo a lo observado al Gram se hacían repiques a medios sólidos para identificación y prueba de sensibilidad cualitativa a los antibióticos, conforme a métodos bacteriológicos corrientes (1).

7. *Informes.*

Se dieron tan pronto se logró una identificación, así fuera provisional, de los microorganismos; en caso negativo se dieron diariamente durante la primera semana de incubación y luego a los 10 y 14 días. Todo aislamiento fue comunicado al mé-

dico dejando a su cargo, para fines terapéuticos, la interpretación del significado clínico del mismo.

8. *Interpretación de los hallazgos.*

Para propósitos de esta revisión se atribuyó significado etiológico a los aislamientos hechos en cada paciente, mediante la aplicación flexible de los siguientes criterios:

- a. La compatibilidad entre el cuadro clínico y el microorganismo cultivado.
- b. La presencia de la misma bacteria en las varias muestras procesadas.
- c. El concepto clásico de bacterias con y sin significación patógena, pese a sus limitaciones presentes.

RESULTADOS

Se practicaron hemocultivos en 81 pacientes para aclarar la etiología de episodios compatibles con bacteremia o septicemia; el número de muestras tomadas durante cada episodio fluctuó entre una y seis, con un promedio aproximado de tres; el total de muestras así obtenido fue de 217.

De los 81 pacientes 27 (33.30/o) tuvieron uno o más hemocultivos positivos (cuadro No. 1).

** Fluid Thioglycollate medium; Difco Laboratories, Detroit, Michigan. EE.UU.

CUADRO No.1

FRECUENCIA DE POSITIVIDAD DE LOS HEMOCULTIVOS EN 81 PACIENTES

HEMOCULTIVOS					
Con crecimiento		Sin crecimiento		TOTAL	
No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o
27	33,3	54	66,7	81	100,0

Se obtuvo crecimiento bacteriano en 59 (27,2o/o) del total de 217 hemocultivos practicados (cuadro No.2).

El cuadro No. 3 resume la información clínica disponible en los 27 pacientes que tuvieron uno o más hemocultivos positivos, las bacterias que en éstos crecieron, el número de muestras positivas en relación con el total practicado a cada persona y, con base en estos datos, la interpretación de los hallazgos microbiológicos hecha de común acuerdo con el médico tratante. Según estos criterios los 27 pacientes pueden subdividirse así:

1. En 21 de ellos (No. 1 a 21), coincidieron las circunstancias de disponer de datos clínicos y haberseles practicado más de un hemocultivo; en tales condiciones la interpretación de los hallazgos es más certera; se halló que todos los hemocultivos procesados fueron positivos en 13

de los 21 y que en 15 de los mismos los microorganismos cultivados se interpretaron como etiológicamente significativos.

2. En 2 individuos más (No. 22 y 23) sólo se procesó un hemocultivo, pero los datos de su historia clínica permitieron catalogar el aislamiento único como etiológicamente significativo.
3. En un individuo adicional (No. 24) los datos clínicos permiten pensar que el crecimiento de una mezcla de bacterias, normalmente saprofitas, en el único hemocultivo que se le hizo fue una contaminación de la muestra.
4. En otras dos personas (No. 25 y 26) la carencia de información sobre el cuadro clínico dificulta la interpretación de los hallazgos microbiológicos.

CUADRO No. 2

FRECUENCIA DE POSITIVIDAD EN 217 HEMOCULTIVOS

OBTENIDOS DE 81 PACIENTES

HEMOCULTIVOS					
Con crecimiento		Sin crecimiento		TOTAL	
No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o
59	27,2	158	72,8	217	100,0

- a) Este paciente tuvo dos episodios diferentes compatibles con bacteremia; en el primero los seis hemocultivos fueron positivos; en el segundo los tres fueron negativos.
- b) El total de hemocultivos practicados a este paciente fue de tres.
- c) En una de las tres muestras se cultivó, además, *Staphylococcus aureus*.
- d) Denominación que incluye géneros como: Achromobacter, Flavobacterium, Acinetobacter, Herellea y Alcalígenes propiamente dicho.
- e) El total de hemocultivos practicados a este paciente fue de dos.

gicos pero el tipo de bacteria cultivada, normalmente saprofita y su presencia en una sola de las dos muestras de cada paciente permiten pensar en una posible contaminación.

cesó una muestra y no está disponible ningún dato clínico.

- 5. En el último paciente (No. 27) no es prudente aventurar ninguna interpretación puesto que sólo se pro-

Adicionalmente debe observarse en este cuadro que en 4 pacientes (No. 9, 21, 24 y 26) se demostró la presencia de más de una bacteria, bien fuera en el mismo o en diferentes hemocultivos; tres de estas mezclas se interpretaron como posibles contaminaciones.

CUADRO No. 3

RESUMEN DE DATOS DE 27 PACIENTES CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS

No.	Información Clínica	Hemocultivos positivos total practicado	Resultados de los Hemocultivos	Interpretación de los hallazgos microbiológicos
1	Endocarditis bacteriana subaguda	3/3	Estreptococo viridans	Bacteria etiológicamente significativa
2	Endocarditis bacteriana subaguda	6/9(a)	Estreptococo viridans	Bacteria etiológicamente significativa
3	Septicemia sobreagregada a una discrasia sanguínea de tipo hemorrágico	3/3	<i>Staphylococcus aureus</i>	Bacteria etiológicamente significativa
4	Septicemia a partir de piodermitis. Shock séptico	3/3	<i>Staphylococcus aureus</i>	Bacteria etiológicamente significativa
5	Septicemia terminal sobreagregada a una carcinomatosis	2/3	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bacteria etiológicamente significativa
6	Miositis abscedada	1/3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Posible contaminación
7	Malaria	1/3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Posible contaminación
8	Diabetes, insuficiencia cardíaca, ictericia, úlcera en miembro inferior	1/3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Posible contaminación
9	Absceso subfrénico consecutivo a herida penetrante abdominal	1/3 (b) 1/3	Estreptococo no hemolítico Estreptococo viridans	Posibles contaminaciones
10	Bacteremia sobreagregada a una cirrosis hepática descompensada	3/3	<i>Corynebacterium spp</i>	Bacteria etiológicamente significativa
11	Neurosis de somatización	1/2	<i>Corynebacterium spp</i>	Posible contaminación
12	Septicemia después de una lipectomía	3/3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bacteria etiológicamente significativa
13	Septicemia sobreagregada a una colangitis ascendente	2/2	Klebsiella - Enterobacter - Serratia	Bacteria etiológicamente significativa
14	Septicemia y coagulopatía de consumo sobreagregadas a una peritonitis por perforación amibiana del colon	3/3	Klebsiella - Enterobacter - Serratia	Bacteria etiológicamente significativa
15	Septicemia con abscesos musculares, tromboflebitis y miocarditis	3/3	<i>Salmonella spp.</i>	Bacteria etiológicamente significativa

16	Septicemia sobreagregada a infección urinaria en un paciente con sonda vesical permanente por coma debido a encefalopatía malárica	1/2	<i>Escherichia coli</i>	Bacteria etiológicamente significativa
17	Septicemia y meningitis purulenta sobreagregadas a una cirrosis nutricional	3/3 (c)	<i>Escherichia coli</i>	Bacteria etiológicamente significativa
18	Diabética con amebiasis y bronquitis, pero sin cuadro de invasión bacteriana sistémica	2/2	Alcaligenes (d)	Posible contaminación
19	Endocarditis bacteriana subaguda e insuficiencia renal	3/3	Alcaligenes (d)	Bacteria etiológicamente significativa
20	Tromboflebitis y Embolias pulmonares sépticas post aborto infectado	3/3	<i>Bacteroides spp</i>	Bacteria etiológicamente significativa
21	Septicemia sobreagregada a colangitis ascendente y absceso hepático. Shock séptico	3/3	Mezcla de : <i>Bacteroides spp.</i> y <i>Peptostreptococcus spp.</i>	Bacterias etiológicamente significativas
22	Endocarditis bacteriana oportunista implantada en un injerto de válvula mitral	1/1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Bacteria etiológicamente significativa
23	Septicemia sobreagregada a quemaduras	1/1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bacteria etiológicamente significativa
24	Pancarditis reumática	1/1	Mezcla de : <i>Proteus spp.</i> y <i>Corynebacterium spp.</i>	Posible contaminación
25	No se dispone de datos clínicos	1/2	<i>Bacillus spp.</i>	Posible contaminación
26	No se dispone de datos clínicos	1/2 (e) 1/2	<i>Staphylococcus epidermidis</i> y Bacilo Gram + anaerobio no esporulado	Posibles contaminaciones
27	No se dispone de datos clínicos	1/1	Estreptococo no hemolítico	Se carece de datos para una interpretación bien fundada

- (a) Este paciente tuvo dos episodios diferentes compatibles con bacteremia; en el primero los seis hemocultivos fueron positivos; en el segundo los tres fueron negativos.
- (b) El total de hemocultivos practicados a este paciente fue de tres.
- (c) En una de las tres muestras se cultivó, además, *Staphylococcus aureus*.
- (d) Denominación que incluye géneros como: *Achromobacter*, *Flavobacterium*, *Acinetobacter*, *Herellea* y *Alcaligenes* propiamente dicho.
- (e) El total de hemocultivos practicados a este paciente fue de dos.

En suma, utilizando una asociación de criterios clínicos y microbiológicos, los microorganismos fueron interpretados como etiológicamente significativos en 17 de estos 27 pacientes (62,90/o).

El total de hemocultivos practicados a los 27 pacientes que se acaban de detallar fue de 73; en 59 de estos, o sea 80,80/o se halló crecimiento bacteriano; en 4 de las 59 muestras positivas el crecimiento era una mezcla de dos microorganismos por lo cual el total de aislamientos fue de 63; la identificación de los mismos se detalla en el cuadro No. 4; cabe destacarse en él, como microorganismos predominantes, el *Streptococo viridans* (15,80/o), el *Staphylococcus aureus* (9,50/o) y el *Bacteroides sp.* (9,50/o). También el hecho de que, colectivamente, los bacilos gram negativos aerobios (el grupo Alcalígenes, la tribu Klebsiella—Enterobacter Serratia y las especies *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* y *Proteus spp.*) formaron el grupo más corrientemente hallado con un total de 22 casos (34, 80/o).

Por otra parte debe anotarse el hallazgo de dos géneros de microorganismos anaerobios a saber: *Bacteroides spp.* y *Peptostreptococcus spp.* En una paciente ambos microorganismos estaban presentes en las varias muestras estudiadas.

Finalmente, se hallaron algunas especies tradicionalmente consideradas como contaminantes *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, y *Streptococo* no hemolítico.

Se analizó la influencia de la administración de antibióticos sobre la tasa de positividad de los hemocultivos; el cuadro No. 5 prueba que si los pacientes estaban reci-

biendo antibióticos en el momento de la toma de las muestras, o se les habían administrado en los días inmediatamente anteriores, sólo el 12,80/o de los hemocultivos era positivo; en marcado contraste, cuando no había historia de antibioterapia previa o concomitante el 30,30/o de las muestras revelaba crecimiento; esta diferencia es estadísticamente significativa ($P: < 0,01$).

Con respecto al momento de aparición del crecimiento puede observarse en el cuadro No. 6 que en la mitad de los casos (51,80/o) este era ya aparente en los dos primeros días de incubación y en un 14,80/o adicional lo era en los días tercero y cuarto; conjuntamente estos dos grupos permitieron disponer de información microbiológica muy oportuna en las dos terceras partes de los casos (66,60/o); en una cuarta parte adicional (25,90/o) el crecimiento se evidenció hacia el quinto o sexto días mientras que en dos pacientes (7,40/o) la aparición del mismo ocurrió más tardíamente. El germen cultivado en estos dos últimos pacientes fue el *Staphylococcus epidermidis*, agente etiológico de una endocarditis bacteriana en uno de ellos y contaminante accidental de la muestra en el otro.

DISCUSION

Se ha recomendado hacer hemocultivos seriados cuando se sospecha bacteremia o septicemia (1); dos argumentos han sustanciado esta recomendación:

1. La posibilidad de que sólo algunos resulten positivos debido a que la presencia de bacterias en la sangre sea intermitente o transitoria y,
2. El hecho de que al disponer de múltiples muestras se pueden discernir

CUADRO No. 4

BACTERIAS HALLADAS EN LOS 59 HEMOCULTIVOS POSITIVOS DE 27

PACIENTES

NOMBRE	No.	o/o
Streptococo viridans	10	15,8
Staphylococcus aureus	6	9,5
Bacteroides spp.	6	9,5
Staphylococcus epidermidis	5	7,9
Corynebacterium spp.	5	7,9
Alcalígenes*	5	7,9
Klebsiella—Enterobacter—Serratia	5	7,9
Pseudomonas aeruginosa	4	6,3
Escherichia coli	4	6,3
Peptostreptococcus spp.	3	4,8
Salmonella spp.	3	4,8
Streptococo no hemolítico	2	3,2
Streptococcus pyogenes**	2	3,2
Bacillus spp.	1	1,6
Proteus spp.	1	1,6
Bacilo Gram positivo anaerobio no esporulado	1	1,6
TOTAL	63***	100,0

* Esta denominación incluye varios géneros. Ver nota al pie del Cuadro No. 3

** Streptococo beta hemolítico grupo A.

*** El total es de 63 porque 5 muestras revelaron crecimiento simultáneo de dos microorganismos.

CUADRO No. 5

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION DE ANTIBIOTICOS SOBRE LA
TASA DE POSITIVIDAD DE LOS HEMOCULTIVOS

Resultado del Hemocultivo	Antibióticos previos o concomitantes					
	Recibió		No recibió		Total	
	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o
+	12	12.8	33	30.3	45	22.2
-	82	87.2	76	69.7	158	77.8
Total	94	100.0	109	100.0	203*	100.0

* Excluyendo del total los 14 aislamientos que se consideraron indicativos de contaminación. P: < 0.01.

CUADRO No. 6

MOMENTO DE LA INCUBACION EN QUE SE EVIDENCIO POR
PRIMERA VEZ EL CRECIMIENTO BACTERIANO DE LOS HEMOCULTIVOS

Días de incubación	No. de pacientes	o/o
Primero y segundo	14	51,8
Tercero y cuarto	4	14,8
Quinto y sexto	7	25,9
Después del sexto	2	7,4
TOTAL	27	100,0

más fácilmente los aislamientos atribuibles a contaminación de los verdaderamente significativos.

Nuestros resultados están más en concordancia con el segundo que con el primero de estos argumentos; en efecto (cuadro No. 3), en 7 pacientes, el hallazgo de que entre los varios hemocultivos sólo uno era positivo y ello para un germen normalmente banal, permitió interpretar con mayor certeza la presencia del germen como una contaminación. En cuanto se refiere a la presencia intermitente de bacterias en la sangre, el análisis del mismo cuadro permite concluir que 59 de los 73 hemocultivos practicados a estos pacientes fueron positivos (80,80/o) y que, con frecuencia, todas las muestras tomadas a una persona revelaban crecimiento bacteriano como fue el caso en trece de los pacientes.

Comparables a los nuestros son los hallazgos de Werner (2) quien en un estudio de la bacteremia en la endocarditis bacteriana, encontró que el 95o/o de los 789 hemocultivos tomados a 206 pacientes, eran positivos para los microorganismos causales; así pues, podemos pensar que hay una buena probabilidad de que todos los hemocultivos de un paciente con verdadera bacteremia sean positivos y concluir, a la luz de nuestros resultados, que la razón más valedera para practicar hemocultivos seriados es la de facilitar la interpretación de los resultados.

El procedimiento de diluir la muestra fue ideado para casos en que el paciente está recibiendo penicilina y se basa en la premisa de que así se minimiza la acción de la droga (3) y, consecuentemente, se aumenta la probabilidad de obtener crecimiento bacteriano; nuestros datos no per-

miten sustentar o negar la validez de este método ya que de los 12 hemocultivos que resultaron positivos en pacientes que estaban recibiendo antibióticos (cuadro No.5) nueve crecieron tanto en la muestra diluida como en la sin diluir; por otra parte es concebible que un procedimiento ideado para minimizar la acción de la penicilina no sea igualmente efectivo frente al sin número de antibióticos hoy en uso. Creemos que se necesitaría una casuística mayor que la nuestra para sacar conclusiones más firmes al respecto.

Los adelantos de la medicina y la cirugía modernas en cuanto a métodos de diagnósticos y de tratamiento se han acompañado de una mayor incidencia de infecciones locales o sistémicas, debidas a microorganismos clásicamente considerados como de la flora normal del cuerpo o del ambiente: *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, *Pseudomonas spp.*, y el grupo Alcalígenes (4). El aislamiento de estas infecciones, llamadas oportunistas, plantea al médico y al microbiólogo un dilema de interpretación ya que la línea divisoria entre verdaderos patógenos y gérmenes banales inofensivos, antes nítida, ya no es tan fácil de trazar. Un conocimiento cabal de las situaciones clínicas o quirúrgicas que predisponen al oportunismo puede facilitar la interpretación; tal fue el caso de la paciente No. 22, cuyo único aislamiento de *S.epidermidis* pudo ser aceptado como de significación debido a una historia de injerto de válvula mitral; es bien sabido (5) que tales injertos son el fácil asiento de endocarditis y que estas con frecuencia se deben a *S.epidermidis*. Un comentario similar puede hacerse acerca de los pacientes No. 10 con una cirrosis hepática descompensada en quien se documentó

bacteremia por *Corynebacterium spp.* y No. 19 que estaba en insuficiencia renal y cuyos tres hemocultivos, positivos para Alcalógenos, confirmaron el diagnóstico de endocarditis bacteriana subaguda. En contraste con estos dos últimos pacientes en quienes la totalidad de los hemocultivos fue positiva, hubo otros (No.6, 7, 11) que sólo tuvieron una muestra positiva para gérmenes banales, hecho que facilitó la interpretación como contaminantes, provenientes de la flora cutánea normal.

Las *Corynebacterias* aisladas a partir de muestras de sangre, L.C.R., materiales purulentos o de infecciones genitales debieran ser estudiadas en cuanto a la posibilidad de que sean *Listeria monocytogenes*; este microorganismo puede causar granulomatosis séptica en los infantes, meningitis en cualquier edad e infección genital femenina; (6) tiene la morfología de una pequeña corynebacteria de la cual puede distinguirse por su capacidad para causar conjuntivitis purulenta en el curi (6); tal prueba fue negativa en nuestros aislamientos de *Corynebacterium*.

Los microorganismos anaerobios son parte de la flora normal corporal, principalmente de la boca, el árbol respiratorio superior y los tractos gastrointestinal y genital; a partir de estos sitios pueden invadir al huésped, si las circunstancias les son propicias y causar, entre otros cuadros clínicos, septicemia, bacteremia y endocarditis bacteriana (7,8,9,10,11). La frecuencia de estas infecciones anaerobias, como la de las demás infecciones oportunistas, ha venido en aumento; la disponibilidad de un medio de cultivo anaerobio nos permitió evidenciar dos bacteremias anaerobias: la una debida a *Bacteroides spp.* y la otra a *Peptostreptococcus spp.* mezclado con *Bacteroides spp.* Segura-

mente al perfeccionar entre nosotros los métodos para cultivo de anaerobios podrán demostrarse con mayor frecuencia estos microorganismos.

La recomendación de que las muestras para hemocultivos se tomen antes de iniciar el tratamiento con antibióticos queda plenamente sustentada con los resultados expuestos en el cuadro No. 5: la frecuencia de positividad es significativamente mayor (30,3o/o vs. 12,8o/o; $P < 0.01$) en los hemocultivos tomados en pacientes que no estaban recibiendo antibióticos; si la iniciación de la antibioterapia apremia, la serie de hemocultivos se puede obtener con intervalos de 15 minutos; así la demora es mínima y queda ampliamente compensada por la mayor posibilidad de lograr un diagnóstico etiológico.

Por lo que hace al momento de la incubación en que se puede esperar un resultado positivo, el cuadro No. 6 demuestra cómo la mitad lo son ya al primero o segundo días y las dos terceras partes en los primeros cuatro días; no obstante el laboratorio tiene que someter los cultivos a incubación prolongada pues en una proporción del 7o/o sólo se evidencia crecimiento después del sexto día. Particularmente se recomienda la incubación prolongada en los hemocultivos de pacientes sospechosos de brucelosis pues los microorganismos causales son de muy lento crecimiento.

SYNOPSIS

A retrospective analysis of the results of blood cultures performed in 81 patients during 1973 is presented. Both aerobic and simple anaerobic techniques were employed. One third of the patients

(27/81) revealed growth in one or more blood cultures. The isolates were considered to be etiologically significant in 17 cases (62,90/o).

Persistent rather than intermitent bacteremia was the rule as evidenced by the fact that 80,80/o (59/73) of the blood cultures were positive in the 27 patients with proven bacteremia.

There were two cases of bacteremia due to anaerobic microorganisms, namely: *Bacteroides spp.* in the first and a combination of this microorganims and *Peptostreptococcus spp.* in the second.

Bacterial growth appeared in the first four days of incubation in two thirds of the patients.

Previous or concomitant antibiotic therapy significantly decreased the positivity rate of blood cultures.

Emphasis is placed on the need of employing a combination of clinical and microbiological criteria in order to properly interpret blood culture results; this is now more important in view of the increasing incidence of opportunistic infections due to normal flora microorganisms formerly regarded as harmless.

AGRADECIMIENTO

A los médicos que, al remitir sus pacientes, suministrar los datos clínicos, opinar sobre la interpretación de los hallazgos y permitir la inclusión en esta casuística, nos testimoniaron su confianza e hicieron posible esta publicación.

A las señoras Marta de Posada y Dolly de Gil y a las señoritas Cecilia Jaramillo y Lilliam Alvarez por su ayuda técnica.

REFERENCIAS

1. Blair, John E. Edwin H. Lennette and. E. Joseph P. Truant. Manual of Clinical Microbiology, Bethesda Md. American Society for Microbiology, 1970,727.
2. Werner A.S. et al. Studies on the Bacteremia of Bacterial Endocarditis. JAMA 202: 127, 1967.
3. Bailey W. R. and. E. Elvyn G. Scott. Diagnostic Microbiology C.V. Mosby. Co. Saint Louis 1966, 2a. ed. pag. 42
4. Klainer A.S et al. Opportunistic Infection: A Review. Am. J. Med. Sci. 258: 431, 1969
5. Cherubin C.E., et. al. Infective Endocarditis at the Presbyterian Hospital in New York City from 1938-1967. Am.J.Med. 51:83, 1971.
6. Buchner L.H. et. al. Clinical and Laboratory Aspects of Listeria Monocytogenes Infections. With a Report of Ten Cases. Am.J.Med. 45: 904, 1968.
7. Sinkovics J.G. et. al. Septicemia with Bacteroides in Patients with Malignant Disease Cancer 25: 663, 1970.

8. Felner J.M. et. al. "Bacteroides" Bacteremia. Am. J. Med. 50:787, 1971.
9. Bodner S.J. et. al. Bacteremic Bacteroides Infections. Ann. Int. Med. 73:537, 1970
10. Gelc. A.F. et. al. Bacteroidaceae Bacteremia. Effect of Age and Focus of Infection upon Clinical Course. JAMA. 212: 1038, 1970.
11. Felner J.M. et. al. Anaerobic Bacterial Endocarditis. New Engl. J. Med. 283: 1188, 1970.

MENINGOCOCCEMIA CRONICA EN LA NIÑEZ

Leibel, R.L., et al. Chronic Meningococemia in Childhood (Meningococemia crónica en la niñez). Am. J. Dis. Child. 127: 94, 1974.

La meningococemia es una entidad rara o por lo menos poco informada en la literatura. En la década pasada solo aparecieron en la literatura cinco casos. Esta situación es atribuída por algunos al uso indiscriminado de agentes antimicrobianos en los casos de fiebre de origen desconocido.

Según la definición de Docky; esta entidad incluye solo aquellos casos de septicemia meningocócica en los cuales hay por lo menos un período febril de una semana de evolución, sin síntomas meníngeos y cuya evolución clínica cambia dramáticamente si se presenta la meningitis.

El cuadro clínico tanto en niños como en adultos está representado por fiebre intermitente o sostenida asociada con erupción máculo-papular, nodular o petequeal recurrente, artralgias o artritis migratorias y sorprendentemente poca toxicidad.

Se presenta el informe de un niño de dos años de edad con un cuadro clínico característico, en el cual fue evidente la dificultad en distinguir esta entidad de otra serie de enfermedades infecciosas, casculitis y colagenosis. El uso del hemocultivo es importante, ya que sin el hallazgo del germen en la sangre no se puede confirmar este diagnóstico.

Aunque la fisiopatología de esta interacción huésped-parásito no se conoce aún bien, se puede considerar este cuadro clínico como el resultado de depósitos de complejos inmunes, más bien que una invasión bacteriana directa.

TERAPIA CON CHOLESTYRAMINE PARA LA DIARREA INTRATABLE

Tamer, A.M. et. al. Cholestyramine therapy for Intractable Diarrhea. (Terapia con Cholestyramine para la diarrea intratable). Pediatrics. 53: 217, 1974.

Se ha demostrado que el ileum terminal es el sitio en donde ocurre la mayor reabsorción de los ácidos biliares. Después de una cirugía o de enfermedad del ileum distal, grandes

cantidades de ácidos biliares llegan al colon. Se ha visto también, como un aumento de estas sustancias en el colon tiene un efecto catártico, lo cual puede deberse a un incremento en la motilidad intestinal, o una interferencia en la absorción de agua, bicarbonato o sodio o a un aumento de la secreción de agua y sodio por la mucosa del colon. Este proceso patológico se conoce con el nombre de enteropatía colerética, la cual responde generalmente a la administración de Cholestyramine (amonio cuaternario insoluble que actúa como resina de intercambio aniónico)..

Se ha observado que la Cholestyramine es capaz de unirse a las endotoxinas. Estudios recientes han presentado evidencias acerca de que algunas diarreas, pueden ocurrir como una consecuencia de la elaboración de toxinas por microorganismos exógenos.

Puesto que la Cholestyramine se une tanto a los ácidos biliares como a las endotoxinas, se formuló la hipótesis de que ella podría ser útil en el tratamiento de la diarrea intratable del niño.

Siete niños con diarrea intratable fueron tratados en forma exitosa con un curso breve de cholestyramine. Dos de los niños tenían un drenaje acuoso profuso por una ileostomía.

Se sugiere que la respuesta al tratamiento se debió a la unión de esta resina de intercambio aniónico con los ácidos biliares o con las endotoxinas, lo cual facilitó la recuperación de la mucosa intestinal lesionada.

GLOMERULONEFRITIS AGUDA COMPLICANDO

LA INFECCION POR PLASMODIUM FALCIPARUM

Futrakul, P., et al. Acute Glomerulonephritis complicating plasmodium falciparum Infection. (Glomerulonefritis aguda complicando la infección por Plasmodium falciparum). Clin. Pediatr. 13: 281, 1974.

La glomerulonefritis aguda como una complicación de la infección por Plasmodium falciparum, no había sido bien estudiada desde el punto de vista inmunológico, hasta 1967 cuando Berger y colaboradores describieron tres casos de glomerulonefritis aguda, en quienes la biopsia renal se practicó tardíamente durante la fase nefrótica. Los estudios histopatológicos mostraron cambios proliferativos con avascularidad de los glomérulos. Se presenta el informe de un niño de 3 1/2 años de edad, residente en un área endémica de Tailandia, quien presentó una infección por Plasmodium falciparum, con anemia intensa, ictericia, elevación de la amonemia, compromiso de la conciencia, coagulación intravascular y signos clínicos y de laboratorio de una glomerulonefritis aguda; el cual fue tratado con quinina, exanguíneo—transfusión, heparina y control de líquidos. Veinte días después de

haber ingresado al hospital se le practicó una biopsia renal. En el estudio histopatológico se encontró una proliferación de las áreas mesangiales, en las cuales se visualizó pigmento malárico. Por medio de inmunofluorescencia se descubrieron depósitos Ig G (inmunoglobulina G) en algunas paredes de los vasos capilares de los glomerulos como también en las regiones mesangiales. No se pudo encontrar el antígeno malárico en los glomerulos, por tinción directa para inmunofluorescencia.

Para sustentar la evidencia de una relación entre la infección por *Plasmodium falciparum* y la formación de complejos inmunes y su depósito en el riñón, se obtuvo una demostración de los complejos inmunes circulantes durante la fase aguda de la infección por medio de la técnica de precipitación del C 1q. La presencia de complejos circulantes, conjuntamente con la elevación del título de anticuerpos contra el *Plasmodium falciparum* es bastante significativo.

MAGNESIO EN LA NUTRICION DEL NIÑO

Carddell J.L. Magnesium in the Nutrition of the Child. (Magnesio en la Nutrición del Niño). Clin. Pediatr. 13: 263, 1974.

El Magnesio es en concentración el 2o. catión intracelular. Este elemento es esencial para la producción y la transferencia de la energía, la síntesis proteica, la contractibilidad muscular, la excitabilidad nerviosa y como un cofactor esencial para muchas enzimas.

Los requerimientos mínimos diarios son en menores de 1 año = 40 a 70 mgrs. De 1 a 3 años = 100 a 150 mgrs. De 3 a 12 años = 200 a 300 mgrs; y de los 12 a 18 años = 350 a 400 mgrs.

Para el recién nacido son suficientes para llenar estos requerimientos 130 cc. de leche de vaca o 350 cc. de leche humana.

Los alimentos ricos en magnesio (1 mgr/gramo) son: pescado, semillas enteras de plantas, legumbres, nueces y granos con cáscara. Los alimentos pobres (<25 mgrs/100 gr) son: harinas de granos sin cáscara, yuca, raíces vegetales sin cáscara o hervidas, algunas frutas y carne grasa. Causas de hipomagnesemia: pérdidas de líquidos por el tubo gastrointestinal, malabsorción, quemaduras, administración de Vit. D. y sangres citratadas, hipoparatiroidismo y diabetes maternas, hidratación parenteral crónica exenta de magnesio.

Cuadro clínico de la hipomagnesemia: anorexia, diarrea, irritabilidad, flacidez, hipotensión, etc.

Diagnóstico: Especialmente dosificación del magnesio en el plasma.

Tratamiento: administrar 0,2 cc. de sulfato de magnesio al 50o/o por Kg. x día durante 1 ó 2 días. Hipermagnesemia, secundaria a: daño renal, a administración a la madre y a deshidratación severa.

Tratamiento: Hidratación y aplicar 200 a 500 mgrs de calcio disuelto en 10 cc. de solución salina fisiológica. Exanguineo transfusión en casos severos.

MODERATE ETHANOL INGESTION AND PLASMA TRIGLYCERIDE LEVELS

Ginsberg H. and al: Moderate ethanol ingestion and plasma triglyceride levels, Ann. Int. Med. 80: 143, 1974.

Etanol en cantidad moderada, (el equivalente de una onza de whisky) tres veces al día y durante una semana, se administró a personas normales no alcohólicas y a personas con hipertrigliceridemia. En los individuos con hipertrigliceridemia la ingesta de alcohol indujo aumento de los triglicéridos de un control en ayunas de 338 mgs.o/o a 498 mgs.o/o ($P < 0.05$). En las personas normales no hubo cambio significativo de los triglicéridos en ayunas. Los triglicéridos postprandiales aumentaron con el alcohol 37o/o en los normales y 44o/o en el grupo con hipertrigliceridemia ($P < 0.05$ para ambos grupos). El estudio indica que la ingesta moderada diaria de alcohol exacerba hipertrigliceridemia preexistente lo cual debe tenerse en cuenta cuando se tratan pacientes con esta anomalía.