

# acta médica *costarricense*



Vol. 6

No. 1

SAN JOSE, COSTA RICA

ENERO - ABRIL 1963

COLEGIO DE MEDICOS  
Y CIRUJANOS

X Congreso Médico Centroamericano

San Salvador, Diciembre 4 - 8 - 1963

IV Congreso Latinoamericano de Anatomía  
Patológica

San Salvador, Diciembre 1 - 6 - 1963

EN ESTE NUMERO:

Schistosomiasis mansoni. — Blastomicosis suramericana. — Mala absorción intestinal. Esteroides antiinflamatorios. — Pseudomonas en quemados. — Medicina Anatómica-clínica.

# ACTA MEDICA COSTARRICENSE

COLEGIO DE MEDICOS Y CIRUJANOS

---

---

VOLUMEN VI    -:-    ENERO—ABRIL 1963    -:-    NUMERO 1

---

---

SAN JOSE, COSTA RICA

## C O N T E N I D O :

### TRABAJOS ORIGINALES

HERRÁN, O.—El síndrome de mala absorción intestinal .....	3
INGIANNA, J.—Farmacología de los esteroides antiinflamatorios .....	17
VARGAS, E. & MUELLING, R. J.—Septicemia por pseudomonas aeruginosa en los quemados graves. Consideraciones en torno a un nuevo caso reportado .....	29

### REPORTE DE CASOS

SALAS, J.—Schistosomiasis mansoni. Reporte de un caso .....	41
SÁENZ, L. & MORERA P.—Sobre un caso de blastomicosis suramericana asociada a cromomicosis .....	55

### MEDICINA ANATOMOCLINICA

SUÁREZ, F. & MEKBEL, S.—Sesión N° 596, 12 de enero de 1936. Caso N° 18.021 .....	73
---	----

### CRONICA

BRENES, A. A.—Primer curso interamericano en administración de hospitales	81
AMADOR, J.—Evaluación de la enseñanza médica en Costa Rica .....	85

## TRABAJOS ORIGINALES

### **El síndrome de mala-absorción intestinal.**

#### **I Consideraciones generales.**

DR. OSCAR HERRÁN\*

La absorción intestinal es el proceso por el cual las sustancias presentes en la luz del intestino pasan a la circulación sanguínea y linfática. Este proceso, está constituido por tres etapas fundamentales:

- 1.—Paso de material de la luz intestinal a la célula,
- 2.—Proceso metabólico intracelular, y
- 3.—Descarga de la sustancia intracelular ya metabolizada, a la sangre o linfa. (1)

De esta manera, el intestino delgado está capacitado para absorber grandes volúmenes de alimento ingerido y cuenta para ello con una superficie de absorción estimada en 4 ó 5 M<sup>2</sup>. (2)

La mucosa intestinal tiene pliegues y superficies con numerosas vellosidades, que están cubiertas de células epiteliales muy diferenciadas, columnares, que proceden de otras indiferenciadas de las criptas de Lieberkühn. (3, 4).

El epitelio vellosa, con enzimas intracelulares altamente concentradas, realiza el trabajo de absorción mediante la proyección de microvellosidades a la luz intestinal (5); y por medio de ésta, la superficie de absorción aumenta aproximadamente 14 veces.

El proceso de absorción puede ser activo o pasivo (6); en el primero de ellos el epitelio columnar del intestino delgado interviene con mecanismos activos de transporte (7) y por actividad electroquímica, la absorción de diversas sustancias se realiza contra el gradiente de concentración. La absorción pasiva, por el contrario, se hace por difusión, de acuerdo con sus gradientes de concentración (8).

Las grasas neutras necesitan de la acción de bilis y lipasa pancreática para poder ser absorbidas. La función de la bilis es emulsionar las grasas antes de que la lipasa actúe. En esta forma, las grasas neutras son transformadas en ácidos grasos y glicerol y de esta manera absorbidos (6). Las grasas pueden ser absorbidas en cualquier sitio del intestino delgado, aunque se menciona prin-

---

\* De la Sección de Medicina.—Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social

principalmente, la mitad distal del mismo (9, 10); no obstante, otros autores (11, 12), consideran el duodeno y parte alta del yeyuno como los sitios de absorción.

En relación con la absorción de grasas está la de sustancias lipo-solubles, tales como las vitaminas A, K, E y D, y esta última por su parte, indispensable para la absorción de calcio.

En forma natural, los carbohidratos se encuentran principalmente en la forma de polisacáridos, especialmente almidón, que por acción, primero de la amilasa salival, conocida como ptialina y, más tarde, de la amilasa pancreática, llegan a la forma de disacáridos. Cuando éstos no son hidrolizados completamente por las enzimas amilolíticas ya mencionadas, lo son más tarde por acción de disacaridasas específicas, tales como la sucrasa, maltasa y lactasa, que existen en las secreciones intestinales (13).

La glucosa, y también la D-xilosa, se absorben como tales en los primeros 100 cms. del intestino delgado (11), sin embargo, la glucosa lo hace en forma activa, por fosforilación. La D-xilosa lo hace solamente por difusión, en forma más lenta que la glucosa (13, 14). Sin embargo, el hecho de que se absorba 10 veces más a prisa que la L-xilosa, hace suponer que intervenga en cierto modo, el mecanismo de fosforilación.

Por acción de diversas enzimas proteolíticas, las proteínas, así como las peptonas y proteosas, son convertidas en polipéptidos y péptidos, y son absorbidas principalmente bajo la forma de amino-ácidos (15, 16), a lo largo del duodeno y yeyuno. La pepsina tiene su origen en las células principales del estómago, sin embargo, para que pueda actuar como enzima proteolítica es necesario que el pepsinógeno, se active en un medio ácido adecuado y se transforme en pepsina propiamente dicha. Lo mismo sucede con las enzimas pancreáticas, tripsina y quimotripsina: la tripsina, es el resultado de la activación del tripsinógeno, por la enterokinasa, enzima del duodeno. La tripsina misma, activa el quimotripsinógeno y lo transforma en quimotripsina (17). Por último, también deben ser consideradas algunas enzimas del intestino delgado conocidas como peptidasas, tales como la carboxipeptidasa, aminopeptidasa y dipeptidasa, antiguamente incluidas en el término erepsina.

La absorción de vitamina B<sub>12</sub> por el intestino delgado, requiere de la presencia de "factor intrínseco" y para que dicha absorción se realice, la presencia de ambas sustancias debe ser simultánea (18). Esta absorción ocurre en el íleon (19).

No en todos los casos la absorción intestinal se lleva a cabo en forma satisfactoria o normal y, por el contrario, en muchos padecimientos esa absorción es anormal y se presenta un cuadro clínico que ha sido llamado síndrome de Mala-Absorción Intestinal.

Entre los numerosos padecimientos que pueden producirlo, algunos están relacionados entre sí, y entre ellos están el sprue tropical, el no tropical, la enfermedad celíaca y la enfermedad celíaca del adulto, (20, 21) así como la esteatorrea idiopática, la insuficiencia yeyunoileal y el síndrome gastro-gloso-entero-anémico; otras son entidades patológicas bien definidas y en ellas el defecto de absorción es sólo una faceta del cuadro clínico.

"CLASIFICACION DEL SINDROME DE MALA  
ABSORCION INTESTINAL" (24).

- |            |  |
|------------|--|
| PRIMARIO   | <p>Sprue no tropical, sprue tropical, enfermedad celíaca del adulto, esteatorradiopática, insuficiencia yeyunoileal, síndrome gastro glosa enteroanémico.</p>  |
| SECUNDARIO | <p>I.—Sin alteración anatómica en el intestino pero con digestión deficiente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Insuficiencia pancreática externa.</li> <li>B. Obstrucción completa de vías biliares o fístula biliar externa.</li> <li>C. Gastrectomía.</li> <li>D. Otras.</li> </ul> <p>II.—Exclusión funcional o ausencia de grandes segmentos intestinales.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Resecciones amplias.</li> <li>B. Fístulas.</li> <li>C. Anastomosis, sobre todo cuando se añaden los trastornos de la llamada "asa ciega".</li> </ul> <p>III.—Con lesiones intestinales y con participación linfática mesentérica o sin ella.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Linfomas.</li> <li>B. Escleroderma.</li> <li>C. Amiloidosis.</li> <li>D. Enteritis regional.</li> <li>E. Diverticulosis.</li> <li>F. Desnutrición.</li> <li>G. Tuberculosis.</li> <li>H. Enfermedad de Whipple.</li> <li>I. Otras.</li> </ul> |

La deficiencia en la absorción puede ser debida a mala preparación de la sustancia que se ofrece a la pared del intestino delgado como ocurre en algunas gastrectomías (22), por digestión inadecuada de la misma. Esto sucede también en la insuficiencia pancreática externa secundaria a pancreatitis crónica, a enfermedad fibroquística, o a obstrucción completa de los conductos del páncreas. Igualmente, puede haber manifestaciones de absorción intestinal deficiente en casos de obstrucción completa de las vías biliares, o de fístula biliar externa.

Otras veces, la deficiencia de la absorción se debe a alteraciones de la pared del intestino, que pueden ser anatómicas, como las secundarias a resecciones intestinales amplias o a exclusión de una parte importante del intestino delgado, como en las fístulas gastro-cólicas o yeyuno-cólicas, en las gastroíleonastomosis y en las enteroenteroanastomosis; y en los padecimientos orgánicos que afectan una parte extensa del intestino, tales como los linfomas, el escleroderma, la amiloidosis, la enteritis regional o la tuberculosis y las diverticulosis (23).

Las alteraciones de la pared intestinal pueden ser de origen enzimático, como en el sprue, sea que se le considere como una sola entidad, o que se separen las variantes de sprue tropical, no tropical, enfermedad celíaca y enfermedad celíaca del adulto. En la lipogranulomatosis intestinal o enfermedad de Whipple, hay defecto de absorción producido por obstrucción de los linfáticos submucosos y mesentéricos.

Como consecuencia, el síndrome de mala absorción intestinal puede ser primario o secundario. En el primario, el síndrome correspondería al defecto "fisiológico" de la pared intestinal; el síndrome secundario al resto de los procesos patológicos capaces de producirlo.

#### CUADRO CLINICO.

El cuadro clínico es la suma de las manifestaciones de carencia de elementos no absorbidos y los motivados por la permanencia de los mismos en la luz intestinal (25).

Los síntomas más constantes son la diarrea, la astenia y baja de peso; además frecuentemente se encuentra meteorismo, dolor abdominal, vómitos, glositis, tetania, tendencia hemorrágica aumentada y parestesias. Puede haber cambios en el apetito, en ambos sentidos. Como parte del cuadro clínico se describe fiebre, quizá debida frecuentemente a infecciones agregadas.

En los pacientes con absorción intestinal deficiente, sin defecto anatómico demostrable, no hay aceleración del tránsito intestinal, no obstante, defeca varias veces al día en cantidad abundante, frecuentemente con esteatorrea y lenteria macroscópicas.

La astenia y la pérdida de peso suelen ser acentuadas; en los niños hay además detención del crecimiento y su aspecto físico es el del enano hipofisario. El meteorismo, el dolor abdominal y el vómito son debidos a distensión intestinal por el enorme aumento de volumen de su contenido.

El resto de los síntomas son manifestaciones de hipovitaminosis: hay glositis y parestesias por deficiencia de vitaminas del complejo B (26), au-

mento de tendencia hemorrágica por hipovitaminosis K (27) y tetania por defecto de absorción del calcio y de la vitamina D.

La exploración física contribuye con datos importantes en casos bien desarrollados. La inspección general muestra pacientes emaciados, caquéticos, pero con el abdomen abultado, pálidos, con facciones afiladas, piel seca y edema en miembros inferiores. Algunos de ellos tienen hepatomegalia y otros hipotensión arterial, microadenopatía generalizada e hipocratismo digital.

#### EXAMENES DE LABORATORIO.

De los exámenes de laboratorio, son útiles los estudios hematológicos, los químicos y los de absorción intestinal.

a) Hematológicos: Las alteraciones son exclusivamente de la serie roja. Se encuentra anemia en la mayoría de los pacientes con defectos de la pared intestinal (28, 29, 30 y 31); en el 50% de los casos la anemia es macrocítica, por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y/o ácido fólico; en estos casos la médula ósea es megaloblástica. En otro 10 a 15% de los pacientes se encuentra anemia hipocrómica por absorción defectuosa de hierro (32) y la médula ósea es normocrómica, ocasionada por predominio de defectos de absorción intestinal de proteínas, sobre el de hierro y factores antianémicos.

b) Estudios químicos: Se trata de pruebas inespecíficas que dan una idea indirecta acerca de la absorción intestinal. Hay descenso de las proteínas totales, de albúmina, glicemia, colesterol total, calcio, fósforo, potasio y hierro. El organismo, al no recibir proteínas del exterior, echa mano de sus reservas, siguiendo un orden de las menos a las más altamente integradas: en primer lugar, las proteínas de los tejidos, le siguen albúminas, globulinas y por último la hemoglobina.

La glicemia suele descender poco por mecanismos hormonales suficientes para la regulación. La falta de absorción de calcio y fósforo, debida a la esteatorrea, trae consigo la osteomalacia (33, 34), en cuyo caso, la disminución de esos elementos se acompañan de elevación de la fosfatasa alcalina. La pérdida de potasio por las evacuaciones intestinales, adquiere gran importancia, por las consecuencias de las alteraciones mínimas de su concentración y por la pobreza de los mecanismos para su conservación.

La búsqueda de enzimas pancreáticas en el jugo duodenal, por intubación del mismo y el hallazgo de restos de sustancias alimenticias, digeridas o no, en las materias fecales, son ayuda para establecer el diagnóstico diferencial en el síndrome de absorción intestinal deficiente.

c) Pruebas de absorción. Se puede estudiar la absorción intestinal de hidratos de carbono, grasas, proteínas y vitaminas.

Como pruebas de absorción de hidratos de carbono se emplea la D-xilosa (35), azúcar que se absorbe por difusión, que se metaboliza a velocidad fija, que se elimina en forma porcentual en la orina y puede ser cuanteadada con precisión en el laboratorio. El estudio de su absorción se lleva a cabo administrando 25 gm. de la sustancia al paciente en ayunas, disueltos en 500 c.c. de

agua. Se toman muestras de sangre cada hora durante 4 horas y se recolecta la orina de las primeras 5 horas. La concentración en la sangre deberá subir por encima de 25 mg. por 100 c.c. de sangre y la eliminación en la orina deberá ser mayor de 5 g. en 5 horas.

Esta prueba da resultados normales en pacientes con insuficiencia pancreática externa (Fig. No. 1) no así en aquellos con absorción intestinal deficiente por defectos de pared o anatómicos (Fig. No. 2).

Con el objeto de estudiar la absorción de polisacáridos, en los que sí intervienen enzimas pancreáticas, se ha usado la prueba del almidón, en la cual se administran 100 gm. de esta sustancia, al paciente en ayunas y se determina la glicemia en ayunas, a los 30 minutos, 1, 2 y 3 horas después. Si no hay digestión del almidón por deficiencia de la amilasa pancreática, la glicemia no sufrirá variaciones; en los individuos normales en cambio, debe elevarse por absorción de los productos de la digestión del almidón. Esta prueba es poco usada porque da factores de error semejantes a los de la glucosa, tales como curvas planas en algunas personas normales, probablemente por metabolismo interno de esta sustancia.

La absorción de las grasas se puede medir cuantéandolas en las materias fecales, mientras el paciente recibe una dieta fija en grasas, o bien con isótopos radioactivos. La excreción de grasas en materias fecales es menor del 5% de la grasa ingerida. Es conveniente practicar el balance de grasas en varios días consecutivos con el objeto de que la posibilidad de error sea mínima.

La absorción de las grasas también se puede juzgar por la curva de trioleína y de ácido oleico marcados con  $I_{131}$ . Los pacientes con insuficiencia exócrina del páncreas absorben bien el ácido oleico (grasa ya digerida), pero no la trioleína (grasa sin digerir). Los demás pacientes tienen absorción similar de ambas grasas. La utilidad de estos métodos se basa en la medida de su radioactividad en las heces fecales, en la sangre y en la orina, después de la administración de una dosis conocida y en la comparación de las cifras obtenidas, con los resultados de los casos normales.

El estudio de la absorción de trioleína y de ácido oleico marcados con  $I_{131}$  en individuos normales (37) ha demostrado curvas de niveles sanguíneos característicos y reproducibles: la absorción máxima entre las 3 y 6 horas varía del 12% al 15% de la dosis administrada; alrededor del 3% de la trioleína se elimina por las materias fecales de 48 horas (Fig. No. 3), igual que el 3% del ácido oleico.

En el síndrome primario de mala absorción intestinal, hay defecto de absorción a nivel de la pared del intestino, de manera que las curvas de absorción de productos complejos, como la trioleína, que han sufrido digestión por las enzimas y por la bilis, son planas (Fig. No. 4), asimismo, las curvas de absorción de sustancias simples, como el ácido oleico, son planas también. En ambas pruebas hay aumento de la eliminación de  $I_{131}$  en las materias fecales. En todos los casos con defecto anatómico de la pared intestinal, las curvas son planas para ambas sustancias. En los de insuficiencia pancreática externa, la curva de absorción de ácido oleico será normal, no así la de trioleína, la cual por defecto de digestión será plana (38).

Para el estudio de la digestión y absorción de las proteínas, se puede determinar la concentración de nitrógeno de aminoácidos en la sangre (36), después de la administración de gelatina, sin embargo, por su poca precisión, la prueba más en uso es la curva de absorción de la albúmina marcada con  $I_{131}$ . Esta prueba suele estar deprimida en los pacientes con deficiencias de las enzimas proteolíticas y en los enfermos con defecto de absorción de los aminoácidos, a nivel de la pared intestinal.

Se pueden hacer pruebas de absorción de vitaminas. La de la vitamina A se hace administrando 300,000 unidades por vía oral y llevando a cabo determinaciones de sangre. Su absorción se encuentra baja en pacientes con esteatorrea, ya que es liposoluble y sólo se absorbe con el compuesto marcado con  $Co_{60}$  y tiene especial interés en el diagnóstico diferencial de las anemias macrocíticas. En el síndrome de mala absorción intestinal se encuentra baja, tanto al administrar la vitamina sola como cuando se le agrega factor intrínseco, o antibióticos.

### ESTUDIOS RADIOLOGICOS

Otro elemento de gran importancia, tanto para el diagnóstico en sí, como para distinguir las distintas variedades de padecimientos que producen el síndrome de absorción intestinal deficiente, es el estudio radiológico de intestino delgado (39, 40).

Los hallazgos radiológicos encontrados en este tipo de padecimientos no son nuevos o de descripción reciente, ha sido el avance en los métodos de laboratorio para la demostración de alteración en la absorción intestinal, lo que ha hecho que los hallazgos radiológicos cuando son constantes y bien definidos, se consideren específicos y que se denomine al conjunto de imágenes observadas "síndrome de mala absorción intestinal", en lugar de la terminología antes usada de "alteración de la función motora intestinal", enteropatía por estados carenciales, etc. (39, 40).

Los hallazgos radiológicos del síndrome de mala absorción intestinal son los siguientes:

a) Dilatación (Figs. No. 5, 6 y 7).

Es éste el hallazgo radiológico que con más frecuencia se observa en los pacientes que presentan el síndrome y se localiza frecuentemente en asas de yeyuno aunque en ocasiones se encuentra también en íleon. El grado de dilatación es variable, al parecer, directamente proporcional a la antigüedad del padecimiento.

b) Segmentación (Fig. No. 7).

Otro hallazgo de gran frecuencia en el síndrome de mala absorción intestinal. Se define como acúmulos grandes de bario dentro de asas intestinales, separadas unas de otras y por lo común dilatadas. Es más frecuente en íleon y su grado de alteración está íntimamente relacionado con la gravedad y antigüedad del proceso.

Se describen dos formas de segmentación: tardía e inmediata. La primera de éstas, presente en los casos recientes, no así la forma inmediata, común en los casos de larga duración y aparece desde que se inicia el llenado de las primeras asas yeyunales.

En los casos en que se asocia secreción abundante, la segmentación aparece precozmente.

c) Fragmentación (Fig. No. 6).

En forma normal, la mucosa intestinal dibuja con el bario una imagen característica de "pluma de ave". En los casos de absorción deficiente, el patrón mucoso es más grueso y aparente, no bien definido y amorfo. Este fenómeno conocido como fragmentación es debido a la presencia de líquido de secreción en la luz intestinal en cantidades anormales.

d) Hipersecreción.

Es común este hallazgo en los pacientes con el síndrome en estudio. A su presencia se debe la imagen de niveles hidroaéreos en las placas simples de abdomen en posición erecta. Por la misma razón el bario puede flocular y no haber impregnación de la mucosa intestinal.

e) Engrosamiento de pliegues de la mucosa (Fig. No. 5).

Se observa en el síndrome de mala absorción intestinal y acompaña siempre a la dilatación de las asas intestinales.

f) Tránsito intestinal.

Es generalmente normal (3 a 6 horas). Algunos autores describen retardo del mismo (41).

Ocasionalmente, se observan segmentos de intestino con aspecto de moldes llenos de bario, de bordes nítidos, sin pérdida de la elasticidad, lo que se conoce como "signo de la aglutinación".

En la forma secundaria del síndrome de absorción intestinal deficiente, el estudio radiológico es de importancia capital para el diagnóstico. Aquí se agregan imágenes de rigidez en los segmentos intestinales afectados (Fig. No. 8), defectos de llenado en la luz intestinal producidos por crecimientos inflamatorios o neoplásicos y/o alteraciones en el tiempo del tránsito intestinal, que pueden ser muy aparentes en casos de fístulas.

En los casos de insuficiencia pancreática exócrina, los estudios radiológicos de intestino son negativos. El único hallazgo radiológico de importancia en algunos de estos casos, es la presencia de calcificaciones pancreáticas.

Queda por último, en el estudio de los pacientes con el síndrome de mala absorción intestinal, el estudio de la biopsia de intestino delgado, lo cual será tratado en forma amplia en otra publicación.

## RESUMEN

Se hace una revisión de la absorción intestinal normal, así como de las distintas entidades capaces de alterarla. Además, se mencionan las manifestaciones clínicas, las alteraciones radiológicas y las de los exámenes de laboratorio en el "Síndrome de mala absorción intestinal" y, en especial, de las pruebas de absorción intestinal.

## SUMMARY

The normal intestinal absorption process and the disease entities that alter it are reviewed. The clinical, radiologic and laboratory abnormalities of the "malabsorption syndrome" are described, with emphasis on the intestinal absorption tests.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—SPENCER, R. P.  
Absorption. The intestinal tract.  
CHARLES C. THOMAS.  
(Pub.) Springfield, Ill., U.S.A. Pág. 133, 1960.
- 2.—MAXIMOW, A. A. AND BLOOM, W.  
A Textbook of Histology (4th ed.) (Philadelphia: W. B. Saunder Co., 1944).
- 3.—MOOG, F.  
Functional differentiation of the small intestine: Accumulation of alkaline phosphomonoesterate in the duodenum of the chick, *J. Exper. Zool.* 115:109, 1950.
- 4.—STRAUSS, E. W., et al.  
Histochemical, histological and electron microscopic observations in non tropical sprue, *Am. J. Path.* 35:716, 1959.
- 5.—ZETTERGVIST, H.  
The ultra structural organization of the columnar absorbing cells of the mouse jejunum (Stockholm: Antiebolaget Godvil, 1956) (citado en Gardner, F. H. and Strauss, E. W., Disorders related to disturbed absorption of the small bowel. *Advances of Internal Medicinal X*: 179, 160.
- 6.—KORELITZ, B. I. AND JANOWITZ, H. D.  
The Physiology of intestinal absorption. *J. of Mt. Sin. Hosp.* 24:181, 1957.
- 7.—WIEBRANDT, W.  
Secretion and transport of non-electrolytes, in Brown: and Danielli J. F. (eds.) *Active transport and secretion* (New York: Academic Press, Inc., 1954) p.p. 136-162. (Society for experimental Biology, Simposia No. 8).
- 8.—ROSENBERG, T.  
The concept and definition of active transport, in Brown, R. and Danielli, J. F. (eds.) *Active transport and secretion* (New York Academic Press, Inc. 1954), p.p. 27-41 (society for experimental Biology, Simposia No. 8).
- 9.—KREMEN, A. J., LINNEN, J. H., AND NELSON, C. H.  
An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann. Surg.* 140:439, 1954.

- 10.—BENSON, J. A., CHANDLER, G. N., VAN STEINHAYSE, F. E.,  
AND GAGNON, J. O.  
Studies concerning the rate of fat absorption in the small intestine of the rat.  
*Gastroenterology* 30:37, 1956.
- 11.—BORGSTROM, B., et al.  
Studies of intestinal digestion and absorption in the human. *J. Clin. Invest.* 36:  
152, 1957.
- 12.—JONSTON, J. M.  
Fatty acid absorption in the isolated hamster intestine. *Fed. Proc.* 18:255, 1959.
- 13.—HARPER, H. A.  
Digestion and absorption from the intestinal tract. *Review of Physiological  
Chemistry* (7th ed.), Lange Med. Publ., 1954, 1959.
- 14.—GARDNER, H. F., AND STRAUSS, E. W.  
Disorders related to disturbed absorption of the small bowel. *Advances in Internal  
Med.*, X: 137, 1960.
- 15.—NEWBY, H., SMITH, D. H.  
The intestinal absorption of some dipeptides. *J. Physiol.* 145:48, 1959.
- 16.—WIGGANS, D. S., JOHNSTON, J. M.  
The absorption of proptides. *Biochem. Biophys. Acta*, 32:69, 1959.
- 17.—BLUMENTHAL, H. T., AND PROBSTEIN, J. G.  
Normal physiology of the pancreas. *Pancreatitis*. Charles C. Thomas (Pub.)  
Springfield, Ill., U.S.A. p.p. 110, 1959.
- 18.—STRAUSS, E. W., AND WILSON, T. H.  
Effect of intrinsic factor on Vit. B<sub>12</sub> uptake by rat intestine in vitro, *Proc. Soc.  
Eper. Biol. and Med.* 99:224, 1958.
- 19.—BOOTH, C. C., AND MOLLIN, D. L.  
Site of absorption of vitamin B<sub>12</sub> in man, *Lancet* 1:18, 1959.
- 20.—GARDNER, F. H.  
Tropical sprue. *New Eng. J. Med.* 258:791-796, 835, 842, 1958.
- 21.—COMFORT, M. W., WOLLAEGER, E. E.  
Nontropical sprue pathologic physiology, diagnosis and therapy. *Arch. Int. Med.*  
98:807, 1956.
- 22.—SHINGLETON, W. W. et al.  
A study of fat absorption after gastric surgery using I<sub>131</sub> labeled fat. *Ann. Surg.*  
144:433, 1956.
- 23.—GELLMAN, D. D.  
Diverticulosis of the small intestine with steatorrhea and megaloblastic anemia.  
*Lancet*, 2, 873, 1956.
- 24.—BARROSO, E.  
Clasificación del síndrome de absorción intestinal deficiente. Trabajo presentado  
en el Congreso Mexicano de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, Marzo,  
1960.
- 25.—COOKE, W. T., PEENY, A. L. P. AND HAWKING, C. F.  
Symptoms, signs and diagnostic features of idiopathic steatorrhea. *Quart. J. Med.*  
XXII: 59, 1953.

- 26.—DAVIDSON, L. S. P., AND GIRWOOD, R. H.  
The imbalance of vitamins with particular reference to folic acid *Lancet*, 1:360, 1948.
- 27.—MOORE, M. J. STRICKLAND, W. H. AND PIRCHARD, R. W.  
Sprue with bleeding from hypoprothrombinemia. *Arch. Int. Med.* Vol. 97:814, 1956.
- 28.—SUÁREZ, R. M.  
Clinical and hematological review of sprue based on the study of 150 cases. *Ann. Int. Med.*, XII: 529. 1938.
- 29.—NEALE, A. V., SMALLWOOD, W. C., SHIPPAM, F.  
Prognosis of celiac disease with a comment of the hematological characteristics. *Am. J. Dis. Chil.* 50; 1502. 1935.
- 30.—RHOADS, C. P. AND CASTLE, W. B.  
The pathology of the bone marrow in sprue anemia. *Am. J. Pathol.* 9:813, 1933.
- 31.—BÁEZ VILLASEÑOR, J., ROJO, G. Y LIMÓN, M.  
El cuadro hemático en los estados de desnutrición. *Rev. Inv. Clin.* Vol. 2:145, 1950.
- 32.—BADENOCH, J. AND CALLENDER, S. T.  
Iron metabolism in steatorrhea, the use of radioactive iron in studies of absorption and utilization. *Blood* 9:123, 1954.
- 33.—JUERGENS, J. L., SCHOLZ, D. A. AND WOLLAEGER, E. E.  
Severe osteomalacia associated with occult steatorrhea due to non tropical sprue. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 98:774, 1956.
- 34.—SALVESEN, H. A. AND BOE, J.  
Osteomalacia in sprue. *Acta Méd. Scandinav.* 146:290, 1953.
- 35.—LANDA, L., GONZÁLEZ, C., Y MOULUM, M.  
La absorción de la D-xilosa, en las esteatorreas. *Rev. Invest. Clin.* Vol. 9:103, 1957.
- 36.—WEIJERS, H. A. AND VAN DE KAMER, J. H.  
Celiac disease. I.-Criticism of the various methods of investigation. *Acta Pediátrica* 42:24, 1953.
- 37.—BERES, P., WENGER, J., AND KIRENER, J. B.  
The use of  $I_{131}$  triolein in the study of absorption disorders in man. *Gastroenterology* 32:1, 1957.
- 38.—LANDA, L., HURTADO E. Y MAISTERRENA, J.  
El síndrome de absorción intestinal deficiente. II.-El diagnóstico por medio de la trioleína y del ácido oleico marcados con  $I_{131}$ . *Rev. Invest. Clin.* X: 281, 1958.
- 39.—ADLERSBERG, D.  
The malabsorption syndrome. Grune & Stratton. New York, N. Y., 1957.
- 40.—MARSHAK, R. H., AND ELIASOPH, J.  
The Roentgen findings in the malabsorption syndrome. *Med. Clin. of North América.* Pág. 1565, Nov. 1957.
- 41.—CHERIGÉ, E., HILLEMAND, P., PROUX, CH. ET BOUNDON, R.  
L'intestine grele. *Expansión científica francesa.* París, Francia, 1957.

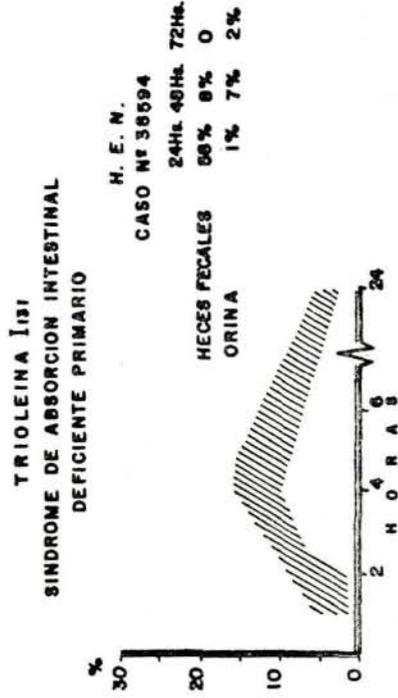
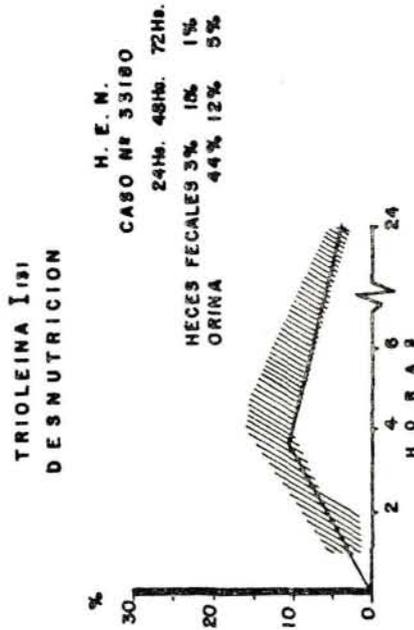
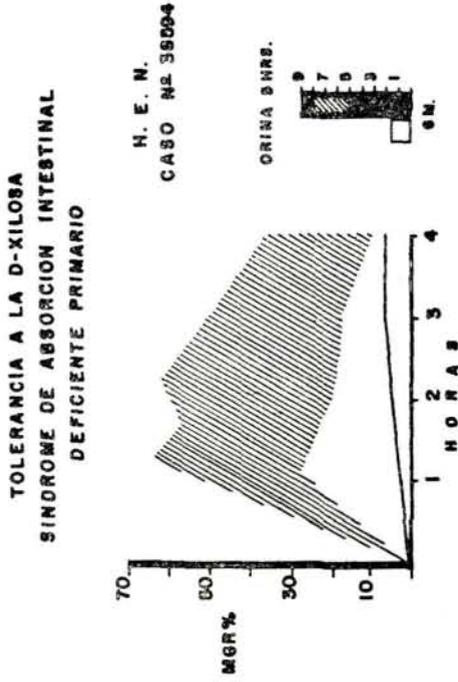
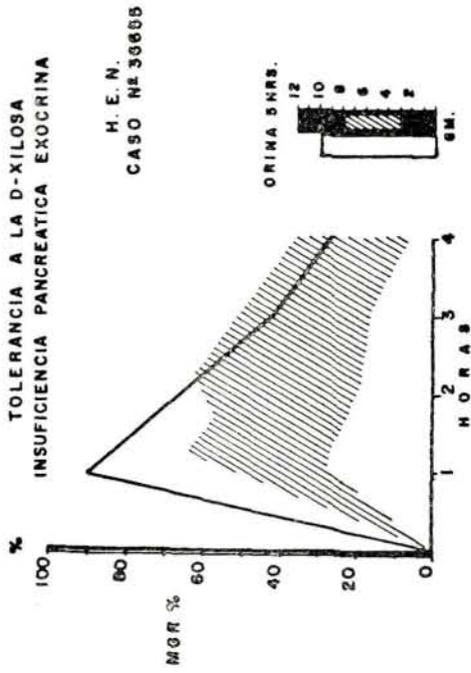
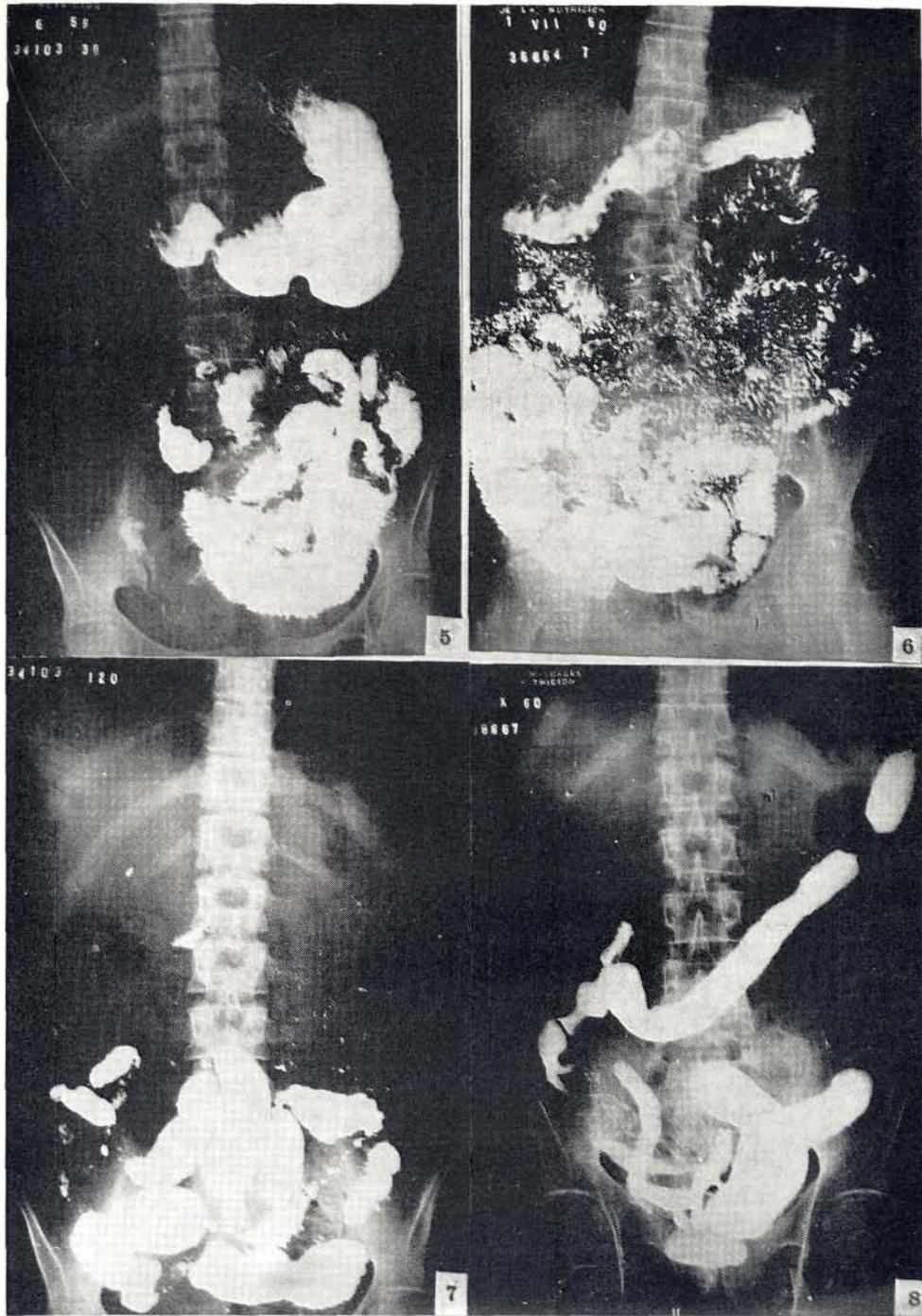


FIG. Nº 1  
 FIG. Nº 3

FIG. Nº 2  
 FIG. Nº 4



## Farmacología de los esteroides antiinflamatorios.

JOSEFINA INGIANNA, M. S.\*

### I. INTRODUCCION

La inflamación es tal vez uno de los más grandes capítulos de la Patología y desde los tiempos de Hipócrates se ha tratado de combatirla en todas sus formas. En los últimos diez años, la terapéutica de la inflamación ha hecho grandes adelantos dirigiéndose hacia la búsqueda de fármacos etiológicos. Estos se han encontrado para la mayoría de las inflamaciones infecciosas; en otro tipo de inflamaciones, como en el *reumatismo poliarticular agudo*, los agentes usados se pueden considerar únicamente como sintomáticos.

En el siglo pasado se usaron ampliamente las drogas antipiréticas y analgésicas. Entre éstas el ácido acetilsalicílico, que tiene acción contra el componente doloroso de la inflamación, lo mismo que una acción *antirreumática* y antipirética. Se notó que la administración de Aspirina disminuía el curso de la enfermedad y se creyó que debía existir algo más que una simple acción a nivel de los síntomas.

Los fármacos antiinflamatorios fueron reconocidos como tales después de una observación hecha en el curso de un tratamiento de *reumatismo poliarticular agudo* con salicilato de sodio, en el que se constató una remisión de las condiciones locales de la zona inflamada. Este hecho hacía suponer una acción del salicilato más amplia que la simple acción central. El mecanismo, más que *sintomático*, debía ser *patogénico*. Pero la existencia de fármacos antiinflamatorios fue más evidente cuando se observó que la disposición del organismo a sufrir inflamaciones, estaba bajo el gobierno de las hormonas corticales de la glándula suprarrenal, ya que en estados de *hipercorticosis suprarrenal* las inflamaciones se atenúan.

En los Estados Unidos un grupo de estudiosos, entre ellos el químico Kendall (15), llegaron a la brillante conclusión de que administrando hormonas suprarrenales se controlaba la inflamación. Fue así como se usó la cortisona con muy buen éxito, que no curaba la causa de la inflamación pero que atenuaba los síntomas y el curso patogénico.

Cuando en los años de 1948 y 1949, se conoció la propiedad antiinflamatoria de la cortisona (12), se hizo alusión a los fármacos entonces usados con ese objeto y se preguntaron si los diversos salicilatos, Aspirina, etc. no actuaban por vía indirecta, estimulando la excreción de cortisona, o tal vez, en

---

\* Cátedra Farmacología. Escuela Medicina Universidad de Costa Rica.

la utilización periférica de la misma. También los patólogos se preguntaron, si por casualidad, las variaciones de excreción de las hormonas suprarrenales interferían con los mecanismos patogénicos de la inflamación. Se aislaron después entre 20 y 30 hormonas de las glándulas suprarrenales, algunas son activas en la inflamación como la cortisona; otras inactivas como la aldosterona y, finalmente, otras más bien contraproducentes, como la desoxicorticosterona, que no tiene acción anti sino proinflamatoria. Luego de estas observaciones se dirigió el pensamiento hacia la posibilidad de crear artificialmente compuestos mucho más activos que la cortisona. Se hicieron así modificaciones al núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno y se obtuvieron compuestos semejantes a los suprarrenales que no se encuentran en el organismo y que tienen una actividad mucho mayor que la de los esteroides fisiológicos.

Los avances relacionados con la estructura y potencia de estos compuestos lo mismo que sus efectos sobre sistemas metabólicos, y de electrolitos o de tejidos son importantes en terapéutica y han motivado este trabajo de revisión.

## II. MECANISMO DE ACCION DE LOS ESTEROIDES ANTIINFLAMATORIOS

Podemos dividir las hormonas suprarrenales en tres grupos:

- a. mineralocorticoides
- b. glucocorticoides
- c. andrógenos

De éstas sólo los glucocorticoides son los activos como antiinflamatorios. Los mineralocorticoides tienen una acción sobre el equilibrio hidrosalino a nivel renal. Actúan en la reabsorción de sodio y de cloro en el sentido de que entre más hormona exista a nivel de los túbulos, tanto más sodio y cloro se reabsorbe y tanto más potasio se elimina. Además de esta acción a nivel renal existe otra que actúa sobre la permeabilidad de las células a los electrolitos. Un exceso de mineralocorticoides conduce a una hipervolemia que puede llegar hasta la franca hipertensión. La administración de DOCA (acetato de desoxicorticosterona) puede conducir a este cuadro. Fisiológicamente el equilibrio no está controlado por el DOCA sino por la aldosterona que es mucho más activa.

Existen evidencias que tienden a demostrar que la cortisona como tal, no es un esteroide antiinflamatorio sino que más bien debe ser convertida a hidrocortisona (cortisol) en el organismo para ejercer su efecto antiflogístico (17). Esta, a pesar de tener una acción sobre el mecanismo hidrosalino, desarrolla su máxima actividad sobre el metabolismo glucídico ya que sostiene la gluconeogénesis, creando en esta forma, una fuente de glucosa propia del organismo. Sin embargo, el efecto de esta hormona, lo mismo que el de todos los glucocorticoides, está subordinado a la eficiencia del páncreas. Si éste no funciona, dichas hormonas tendrán un efecto diabetógeno mientras que en el caso contrario, se obtiene un aumento del glucógeno hepático que puede no manifestarse en estados hipoglicémicos pues en estos casos la glicogenólisis hepática está aumentada (5).

Los glucocorticoides tienen una acción sobre el metabolismo del nitrógeno actuando en sentido negativo sobre el anabolismo o hasta acelerando el catabolismo. En los animales tratados con exceso de glucocorticoides se puede ver, claramente, una atrofia notable de los músculos y en algunos casos osteoporosis.

Los andrógenos tienen en cambio, una acción opuesta a la de los corticoides. En esta forma se obtiene que los efectos de las hormonas suprarrenales están condicionados al nivel hematotissular de los respectivos antagonistas.

Es posible influenciar la secreción fisiológica de las hormonas suprarrenales a través del ACTH en forma prominente sobre los glucoactivos y en menor grado sobre los andrógenos. Las hormonas mineralocorticoides, por el contrario, son independientes de la regulación del ACTH pero están condicionadas al nivel hemático mineral (19).

Todo esto nos demuestra que desde el punto de vista terapéutico, también el ACTH y los otros compuestos que liberan hormonas suprarrenales, pueden ser útiles como antiinflamatorios.

Podríamos ahora preguntarnos si los efectos metabólicos de las hormonas suprarrenales tienen alguna relación con la acción antiflogística. Es muy difícil hacer una correlación entre la inflamación y la acción sobre el metabolismo de los glúcidos, de las proteínas e indirectamente de los lípidos. Podemos sin embargo considerar los mecanismos mediante los cuales se realiza la inhibición de la inflamación por parte de las hormonas corticosuprarrenales.

a) MECANISMO VASCULAR: todos estamos de acuerdo en atribuirle al sistema vascular terminal, una parte prominente en el mecanismo del proceso inflamatorio. Este contempla una permeabilidad aumentada de los vasos con consiguiente paso de sustancias plasmáticas y células de éstos a los tejidos. Las hormonas suprarrenales tienen la capacidad de disminuir la permeabilidad capilar.

Son también capaces, cuando se administran en dosis altas, de conducir a un estado hipertensivo similar a aquel que se presenta en los estados de hiperfunción suprarrenal (síndrome de Cushing). El mecanismo de tal hipertensión es diverso para los mineralocorticoides como para los glucocorticoides. Se demuestra experimentalmente que la hipertensión con DOCA está íntimamente ligada a la presencia de iones sodio, por lo tanto, no aparece en el animal tratado simultáneamente con DOCA y mantenido en una dieta carente de sodio (11). Bien diverso es el comportamiento de la hipertensión con cortisona, la cual, si bien es de menor grado, se desarrolla también en animales con una dieta hiposódica. En este tipo de hipertensión existe una respuesta aumentada del sistema vascular a la norepinefrina (endógena o exógena) (16).

Concluimos diciendo que mientras que la hipertensión por DOCA depende del equilibrio hidrosalino, aquella producida por la cortisona se debe a la acción sobre el sistema vascular.

b) MECANISMO CELULAR: también se ha sugerido que junto a la acción sobre el sistema vascular se delinea una acción mucho más discutida sobre el sistema celular. Por ejemplo, en la inflamación experimental de la

oreja de conejo, si se administra hidrocortisona y se cuentan luego los leucocitos presentes en la zona en que se había provocado la inflamación, se ve cómo estos leucocitos en el animal tratado, son muy inferiores en número a los que se encuentran en el animal no tratado. La explicación más obvia de este hecho es que la cortisona impide el aumento de la permeabilidad capilar y en esta forma dificulta la diapédesis característica del proceso inflamatorio. Se trata por lo tanto de un impedimento mecánico a la emigración de los leucocitos a la zona inflamada.

Veamos ahora lo que sucede en la evolución de dos inflamaciones, una con tratamiento cortisonico y otra en su curso normal. Es lógico que en la que se desarrolla fisiológicamente, los gérmenes desaparecen después de un tiempo. Esto porque los gérmenes serán fagocitados por los neutrófilos que acuden inmediatamente; en la otra inflamación, en la que por las razones ya vistas los leucocitos tienen una alteración en los fenómenos de diapédesis, los gérmenes, en lugar de desaparecer, más bien se multiplican. Se establece como consecuencia un estado de bacteremia que puede conducir al animal a la muerte en el segundo día (13).

Vemos pues cómo una terapéutica de la inflamación hecha exclusivamente con cortisona, en lugar de conducir a una mejoría, debilita la barrera orgánica a la infección. Se impone por lo tanto, la asociación de la cortisona con un agente bactericida específico para los gérmenes. Actualmente se usa asociarlos a los antibióticos; es lógica la asociación si el antibiótico usado es de tipo bactericida; menos lógica es la combinación con antibióticos de tipo bacteriostático ya que la acción de estos últimos depende de las defensas del organismo, las cuales se encuentran disminuídas por los corticosteroides.

Sigamos adelante con las consideraciones de los efectos de la cortisona sobre las células circulantes. Sabemos que bajo tratamiento corticoide e hidrocorticoide se obtiene una neta caída de los eosinófilos circulantes. La hipótesis de que la cortisona provoque una disminución esplénica de los eosinófilos ha desaparecido, porque se ha visto que en los animales esplenectomizados se presenta también una caída de los eosinófilos. Se pensó que ocurriese una disminución en la producción de tales elementos, pero se ha demostrado que esta hipótesis es igualmente infundada porque los eosinófilos tienen una vida cuya duración no está de acuerdo con la repentina desaparición de dichos elementos. Una tercera hipótesis que falta de ser confirmada, pero que ha sido observada *in vitro*, es la de que los eosinófilos sufren, por acción de la cortisona, una citólisis directa.

Los linfocitos totales están también disminuídos por acción de la cortisona. El estado linfocitopénico depende de las dosis empleadas. Este estado se acompaña además de una regresión de todo el aparato linfático del organismo; se nota además una disminución decisiva de los procesos mitóticos de los elementos linfoides, que normalmente, en el transcurso de una inflamación, se estimulan en correlación con la producción de anticuerpos. La acción depresora sobre el sistema linfocitario sería importante no tanto en los fenómenos inmediatos locales, tisulares y vasculares del proceso inflamatorio, sino más bien, en las repercusiones generales que son a menudo provocadas por la inflamación y relacionadas con la producción de anticuerpos de parte del organismo.

Tales observaciones han abierto un nuevo horizonte en lo que respecta al empleo de estas hormonas. De ahí la aplicación que tienen en ciertos casos de leucemia linfática, de linfosarcoma y de otras enfermedades hemáticas, todas susceptibles al tratamiento sintomático no curativo, con dosis relativamente altas de esteroides antiinflamatorios.

Otras células que deben considerarse en el proceso inflamatorio, son los macrófagos. Sabemos que, cuando un cuerpo extraño se introduce intracutáneamente, los tejidos vecinos reaccionan formando un granuloma. En el animal bajo tratamiento cortisónico el granuloma no se produce y el examen histológico nos revela la ausencia de macrófagos alrededor del cuerpo extraño (7).

Esta acción de la cortisona nos manifiesta cómo, —a pesar de sus desventajas— la atenuación de la capacidad reactiva del organismo, frente a la introducción de un cuerpo extraño, tiene notables consecuencias. Este es el caso de los injertos de tejidos que hasta hoy eran un problema por la alta capacidad reactiva del organismo. Hay muchísimos experimentos que tratan de explicar este mecanismo y se ha llegado a la conclusión de que, a propósito de los macrófagos, también valen las variaciones en la permeabilidad capilar, como para los leucocitos y que hay, en este caso una atenuación de la liberación de aquellas sustancias que determinan la migración de los leucocitos. Esta última circunstancia quedará más clara si consideramos la acción que tienen los cortisónicos sobre los mastocitos.

Los mastocitos del peritoneo de la rata, lo mismo que los mastocitomas, disminuyen con el tratamiento corticoide (1), pues éstos tienen una acción regresiva sobre los mastocitos ya sea en condiciones normales o patológicas. Las propiedades funcionales de los mastocitos son también afectadas por el tratamiento cortisónico. El ácido hialurónico, que se encuentra presente en las células, lo mismo que la histamina, heparina y serotonina también disminuyen con el tratamiento (18). El tiempo para la resíntesis de estas sustancias en el protoplasma depende de la situación hormonal del organismo. La cortisona obstaculiza esta resíntesis mientras que el DOCA la facilita. La reacción celular de la histamina también se disminuye con el tratamiento cortisónico.

Podemos, por tanto, concluir que el tratamiento cortisónico a dosis elevadas y por un tiempo prolongado, deprime la actividad global de los mastocitos impidiendo en última instancia, la liberación de aquellas sustancias activas tipo histamina, etc; esto puede ser por lo menos en cierto tipo de inflamaciones, sinérgico con las otras acciones antiinflamatorias de la cortisona sobre el sistema vascular. La disminución de la histamina presente, trae como consecuencia una acción paralela sobre la permeabilidad capilar (disminución de la posibilidad de los vasos pequeños de dilatarse).

Vale la pena también considerar la acción de la cortisona sobre la actividad global del sistema retículo endotelial. Esta no influye sobre la capacidad del sistema retículo endotelial para fagocitar, sino que más bien influye sobre el período de tiempo necesario para que estas células se liberen de los gránulos ingeridos y que sean nuevamente capaces de ejercer su función. Sucede que las células del sistema retículo endotelial no se liberan de los gránulos ingeridos.

Veamos ahora cómo se desarrollan los procesos de reparación consecutivos a un proceso inflamatorio, en un individuo tratado con cortisónicos. El

experimento es fácil de demostrar en la herida de un animal tratado con cortisona a altas dosis: ésta no se cicatriza porque existe una inhibición del tejido de granulación (20). El mecanismo es complejo. No hay duda de que tiene importancia el efecto de la cortisona sobre los vasos pequeños: falta de permeabilidad capilar significa menor flujo de sustancias nutritivas a los tejidos, de manera, que no sólo la neoformación vascular se impide sino también la multiplicación de los fibroblastos.

Otra acción propia de los cortisónicos, es la de impedir la suficiente producción de anticuerpos por parte del organismo (2). La mayoría de los autores correlaciona esto con la inhibición que los cortisónicos ejercen sobre el sistema linfático, ya que analogías semejantes, han sido obtenidas con animales que han estado bajo la acción de los rayos X o, con otras sustancias que sean capaces de producir una inhibición de la linfocitopoyesis.

Naturalmente que este efecto sobre la producción de anticuerpos se obtiene sólo cuando se emplean dosis fuertes de corticoides. Por eso hay que recordar que los cortisónicos en manos del médico representan una potentísima arma de doble filo. El empleo de fuertes dosis de cortisona nos ha permitido por primera vez combatir determinadas enfermedades causadas por una exagerada y anormal producción de anticuerpos, tales como la anemia hemolítica autoinmune.

Debemos pues, tener presente las dos modalidades de acción de los esteroides suprarrenálicos, las cuales dependen de las dosis usadas:

a) En pequeñas dosis tienen una acción selectiva a nivel de los vasos y tejidos de la inflamación.

b) En dosis grandes se desarrollan efectos diversos que pueden ser útiles o no: terapéutica de las enfermedades autoinmunes; terapéutica sintomática de la leucemia y linfosarcoma; desventajosa es la posibilidad de desarrollo de un proceso infeccioso sin la inmunización natural del organismo.

En dosis altas se produce también una acción sobre las alergias en las que se desarrollan gran cantidad de anticuerpos. El efecto de los esteroides antiinflamatorios será más intenso cuanto mayor sea la sensibilización con producción de anticuerpos en la alergia y cuanto más se desencadene ésta a nivel de aquellos sistemas, en los cuales las reacciones vasculares sean de gran importancia.

Nos falta considerar la acción de los corticoides sobre las toxinas bacterianas. Algunos datos al respecto son bastante precisos: en el caso de la Schigella, del meningococo, de la Salmonella tifosa, lo mismo que en el de los pirógenos bacterianos, el ACTH y la cortisona atenúan su toxicidad (14), probablemente debido a que las acciones de estos tóxicos son a nivel vascular. Sin embargo, esta característica de los cortisónicos es selectiva sobre ciertas toxinas. Además, las dosis altas de cortisónicos han reproducido experimentalmente la fragilidad vascular que es característica del síndrome de Cushing y si la acción de ciertas toxinas se desarrolla a nivel de los vasos, es lógico que la cortisona a dosis fuertes, puede más bien ejercer un efecto sinérgico.

### III. ACCIONES INDESEABLES DESDE EL PUNTO DE VISTA TERAPEUTICO

A la par de las acciones antiinflamatorias de los esteroides, hay que tener presentes sus efectos colaterales y secundarios, que se producen en tratamientos prolongados.

Hemos ya visto como se puede producir una diabetes esteroidea tanto más grave cuanto mayor sea la hipofunción pancreática. También hemos visto cómo puede producirse hipertensión acompañada de hiperlipemia e hipercolesterolemia (signos característicos del síndrome de Cushing) que constituyen un terreno efectivo para el desarrollo de un proceso arterioesclerótico.

Podemos también ver la formación de edemas. Estos están sujetos a la retención de sodio, que a su vez depende de la acción sobre el metabolismo mineral que los glucocorticoides poseen en diverso grado y que si bien es cierto no es específica como en el caso de la aldosterona y del DOCA, en las altas dosis empleadas sí se pueden producir. Además de la retención de sodio hay también retención de cloro y tendencia hacia la hipopotasemia.

Otros disturbios característicos pueden ser del sistema nervioso. Normalmente los esteroides pueden producir un ligero estado de euforia, pero en ciertos individuos se puede llegar hasta estados de psicosis (6).

Una acción más de los corticoides es sobre el metabolismo proteico, que puede conducir a la atrofia muscular y a la osteoporosis. Tal acción se produce también sobre el tejido conectivo y particularmente, sobre las fibras reticulares que sostienen los vasos pequeños (el llamado soporte vascular externo), que explican el aumento de la fragilidad de los vasos. Esta, a su vez, puede ser la causa de microaneurismas con la correspondiente hemorragia capilar.

Vale la pena recordar, en este momento, la importancia que para el médico tiene el tratamiento con corticoides para una causa cualquiera, en aquellos pacientes ulcerosos o con sintomatología gástrica, ya que los corticoides pueden producir un agravamiento del proceso ulceroso hasta la perforación —por mecanismos poco claros— sin aparente sintomatología. Es necesario por lo tanto un control continuo con exámenes radiológicos en individuos tales como los exulcerosos, los que sufren de hiperacidez gástrica, etc.

Entre los efectos más graves que se pueden presentar en el tratamiento con corticoides están aquellos, consecuencia de la suspensión brusca del mismo, después de tratamientos prolongados. No hay efectos inmediatos porque todavía están en circulación suficiente cantidad de los esteroides que fueron introducidos por el tratamiento, y que el organismo destruye con gran velocidad a nivel del hígado. De manera, que después de uno a dos días, la cantidad de esteroides exógenos se reduce prácticamente a cero; a este punto deberíamos ver entrar en juego la acción de los esteroides fisiológicos, pero en cambio, nos damos cuenta de que las suprarrenales han perdido su actividad. Con el tratamiento hemos producido una suprarrenalectomía terapéutica. Histológicamente la suprarrenal se ha atrofiado particularmente en aquellas zonas productoras de las hormonas. Desde el punto de vista químico encontramos una disminución del colesterol, ácido ascórbico, esteroides suprarrenales con excepción de los

andrógenos. En conclusión nos encontramos frente a un individuo que presenta un síndrome de Addison artificial.

La suspensión del tratamiento, siempre debe hacerse gradualmente. Pero esto no basta, hay que reactivar la secreción fisiológica del ACTH que ha sido interrumpida por el tratamiento. La secreción hipofisaria de ACTH está regulada por el nivel hemático de las hormonas glucoactivas corticales; si tenemos un alto nivel de tales hormonas, por la administración exógena, es lógico que la secreción hipofisaria cese.

La hipófisis por el ACTH tiene a nivel suprarrenal dos acciones:

1. Determina la liberación de hormonas glucoactivas.
2. Determina las condiciones tróficas celulares que conducen a una rápida síntesis de las hormonas glucoactivas.

Es por esto importante, asegurarse al final del tratamiento cortisonico, de que la cápsula suprarrenal está en grado de responder a la administración de ACTH que será suplida por la hipófisis y que había sido suspendida por la administración exógena de corticoides. Por esto se debe preceder la interrupción del tratamiento con cortisona, de una serie de administraciones de ACTH, las cuales regeneran las condiciones de eutrofismo de las suprarrenales.

En este momento, nos podríamos preguntar por qué no efectuamos entonces el tratamiento antiinflamatorio con ACTH, en lugar de usar esteroides exógenos, ya que éste tiene la doble ventaja de provocar un aumento del nivel hemático de glucocorticoides y determinar al mismo tiempo una condición de eutrofismo de las células parenquimales de la suprarrenal. Efectivamente, una terapéutica de esta clase sería mucho más fisiológica, pero existe una dificultad de orden práctico: mientras que los esteroides se administran sin ninguna dificultad por vía oral, el ACTH debe ser introducido necesariamente por vía parentérica y debe ser administrado a intervalos cortos porque es rápidamente metabolizado. Es evidente que este tratamiento puede ser usado por períodos cortos de tiempo pero resulta poco práctico cuando el tratamiento dura varios años.

#### IV. LOS DIVERSOS ESTEROIDES ANTIINFLAMATORIOS NATURALES Y SINTETICOS

Un hecho importante del descubrimiento de Kendall, sobre la actividad antiinflamatoria de los esteroides fisiológicos, es aquel de haber estimulado la búsqueda de esteroides de acción similar a los naturales.

La industria ha respondido positivamente. Desde 1948 hay una serie de medicamentos a base de nuevos esteroides antiinflamatorios. Esto ha complicado la labor del médico pues es necesario el conocimiento exacto de cada esteroide usado, de manera que sea posible, según el caso, escoger el producto apto y sobre todo para poder orientarse con seguridad en un terreno tan peligroso.

La primera etapa, en la síntesis de los esteroides nuevos, está representada por la síntesis de la 9 fluorohidrocortisona y de la 9 fluorocortisona (8).

Estos esteroides obtenidos en el 53 por los norteamericanos, tienen una acción idéntica a la de la cortisona e hidrocortisona, pero son más potentes, tanto que se usan a dosis mucho más bajas que la cortisona.

En una etapa sucesiva se sintetizó la prednisona y la prednisolona (3). Estos tienen una actividad antiflogística 4 ó 5 veces mayor que la de la cortisona. Además, su actividad sobre el metabolismo hidrosalino es notablemente inferior; se pueden emplear como antiinflamatorios sin que aparezcan los disturbios causados por la cortisona e hidrocortisona en el metabolismo hidrosalino. En ciertos casos, la prednisona y la prednisolona se comportan como diuréticos (10). Desde los otros puntos de vista los inconvenientes presentados por la cortisona e hidrocortisona están presentes también con la prednisona y la prednisolona. Su comportamiento diverso en el metabolismo mineral, ha permitido su uso en cardíopatas, en los cuales la actividad hidrosalina de los cortisónicos constituía una contraindicación insuperable. Otra ventaja ha sido la de no tener que mantener al paciente en tratamiento cortisónico bajo dieta hiposódica.

Si consideramos la serie de esteroides: aldosterona y desoxicorticosterona; hidrocortisona y cortisona; prednisona y prednisolona vemos que mientras la actividad sobre el metabolismo hidrosalino disminuye progresivamente, la actividad antiinflamatoria se comporta en forma contraria. (Cuadro Adjunto).

#### POTENCIA RELATIVA DE LOS PRINCIPALES GLUCOCORTICOIDES (21)

	Actividad relativa en términos de cortisona	
	Antiinflamatorios (glucocorticoides)	Retención de Na
Cortisona	100	6
Desoxicorticosterona	1	100
Hidrocortisona	125	6
Prednisona	500	5
Prednisolona	500	5
Metilprednisolona	625	(*)
Triamcinolona	625	(*)
Dexametasona	3300	(*)

(\*) negligible.

Otra etapa en la síntesis de nuevos esteroides la representa la síntesis de dexametasona que se obtuvo introduciendo un átomo de flúor a la prednisolona (4). El flúor potencializa todas las acciones del esteroide: se usan dosis de cortisona e hidrocortisona de 100-150-200 y también 300 mgm por día

(dosis inicial), se pasa luego a la prednisona y prednisolona con dosis de 30-40 mgm por día y con la administración del átomo de flúor se ha logrado disminuir la dosis a 1-2 mgm por día. La introducción del flúor ha potencializado toda la actividad de la prednisolona, con excepción de la acción sobre el metabolismo hidrosalino, por lo que se ha obtenido un compuesto más específico y más fuerte como antiinflamatorio y de menor acción sobre el metabolismo hidrosalino.

Además como ya hemos dicho, en ciertos casos la prednisolona y la dexametasona en mayor grado, tienen efectos diuréticos. El mecanismo sería el siguiente: sabemos que la aldosterona regula en el organismo un particular tipo de reabsorción de sodio. Si introducimos en el organismo la prednisolona o la dexametasona se realiza un fenómeno de competición entre las moléculas introducidas y la aldosterona. Los efectos nutriuréticos de estos compuestos serán proporcionales a la cantidad de aldosterona presente en el organismo. Este concepto que a primera vista puede parecer relativamente complicado, se puede entender fácilmente con el siguiente razonamiento: la aldosterona facilita la reabsorción de sodio y por lo tanto, en último análisis, es un anti-diurético. La prednisona y la dexametasona son en cambio diuréticos, pues se oponen a la reabsorción de sodio producido por la aldosterona con un mecanismo que hemos dicho de competición. Un mecanismo de esta clase presupone un sustrato sobre el cual se lleve a cabo la competición, tal sustrato en nuestro caso es la aldosterona. Faltando este sustrato es evidente que el mecanismo no se desarrolle y es igualmente evidente que entre más sustrato exista, más intenso será el mecanismo diurético de la prednisona y la dexametasona.

Todo esto se ha confirmado experimentalmente. Si se tiene un grupo de animales con dieta hiposódica, es posible provocar en ellos un aumento de la cantidad de aldosterona circulante (9) (compensación del organismo a la deficiencia de sodio). Inversamente, un grupo de animales con dieta hipersódica, presenta un bloqueo casi absoluto de la excreción de aldosterona. Por lo tanto, en el primer grupo de animales, con grandes cantidades de aldosterona circulante, la administración de prednisolona o dexametasona produce efectos diuréticos, mientras que en el segundo grupo, casi carente de aldosterona, los mismos compuestos no tienen acción diurética. Esto, porque falta el sustrato sobre el cual se lleva a cabo el mecanismo competitivo.

En el pasado, la terapéutica con corticosteroides ha tenido algunas veces una reputación dudosa por los errores que se han hecho al seleccionar el paciente o las dosis a usar. Tales errores han conducido a un desproporcionado número de efectos indeseables que no justifican los pocos beneficios terapéuticos obtenidos con el tratamiento. Es de esperar, sin embargo, que conforme se conozcan mejor estos compuestos y cuanto más inteligente sea el uso que el médico les dé, sean mayores los beneficios que se obtengan de esta terapéutica.

## S U M A R I O

Se presenta una discusión de los posibles mecanismos por los cuales los glucocorticoides ejercen su acción antiinflamatoria. Se señalan además los principales efectos indeseables que se pueden presentar en tratamientos prolongados o con el uso de dosis altas de estas hormonas, así como la utilidad que estos mismos efectos pueden tener en la terapéutica de casos específicos.

A pesar de que en general todos los glucocorticoides son efectivos como antiinflamatorios, la diferente intensidad de sus acciones colaterales, hacen necesario el conocimiento individual de la farmacología de cada compuesto para una terapéutica libre hasta donde sea posible de los serios efectos secundarios al tratamiento.

#### S U M M A R Y

The possible mechanisms of action of the antiinflammatory steroids are discussed. The main side effects which can be developed in prolonged treatments or with the use of high doses of these hormones are explained, as well as the possible usefulness of these effects in specific therapeutic cases.

Despite all the glucocorticoids are in general effective as antiinflammatory steroids, the different intensity in their untoward effects makes it necessary to know the individual pharmacology of each of these compounds for a therapeutic treatment with a minimum of undesired effects.

#### B I B L I O G R A F I A

- 1.—ASBOE-HANSEN, G.  
Cortisone; *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 80, 677 (1952).
- 2.—BJRNEBOE, M., FISCHER, E. E., AND STOERK, H. C.  
The effect of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on the concentration of circulating antibody; *J. Exp. Med.*, 93, 37 (1951).
- 3.—BLACK, R. L., YIELDING, K. L., AND BUNIM, J. J.  
Observations on new synthetic anti-rheumatic steroids and critical evaluation of prednisone therapy in rheumatoid arthritis; *J. Chron. Dis.*, 5, 751 (1957).
- 4.—BUNIM, J. J., BLACK, R. L., LUTWACK, L., PETERSON, R. E., AND WHEDON, G. D.  
Studies on dexamethasone, a new synthetic steroid in rheumatoid arthritis; *Arthritis & Rheumat.*, 1, 313 (1958).
- 5.—CANTAROW, A., AND SCHEPARTZ, B.  
*Biochemistry*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London p. 450 (1962).
- 6.—CLARK, L. D., QUARTON, G. C., COBB, S., AND BAVER, W.  
Further observations on mental disturbances associated with cortisone and ACTH therapy; *New England J. Med.*, 249, 178 (1953).
- 7.—DOUGHERTZ, T. F., BIGLER, R., SCHNEEBEL, G. L., AND SALKANICK, H. A.  
On the localization of steroid hormones in connective tissue; *Ann. New York Acad.* 64, 466 (1956).
- 8.—FRIED, J., AND SABO, E. F.  
9alpha-fluoroderivatives of cortisone and hydrocortisone; *J. Ann. Chem. Soc.*, 76, 1455 (1954).
- 9.—GARROD, O., SIMPSON, S. A., AND TAIT, J. F.  
Some factors affecting aldosterone secretion; *Proc. Roy. Soc. Med.*, 49, 888 (1956).
- 10.—GIOTTI, A.  
"Basi Farmacologiche della Terapia dell'Infiammazione"; Conferencia en el Instituto de Farmacología de Florencia, Italia, (1959).

- 11.—GOODMAN, L. S., AND GILMAN, A.  
The Pharmacological Basis of Therapeutics, The MacMillan Company, New York,  
p. 1659 (1960).
- 12.—HENCH, P. S., KENDALL, E. C., SLOCUMB, C. H., POLLEY, H. F.  
The effect of a hormone of the adrenal cortex and of pituitary adrenocorticotrophic  
hormone on rheumatoid arthritis; Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 24, 181 (1949).
- 13.—JAWETS, E.  
Cortisone; Arch. Int. Med. 93, 850 (1954).
- 14.—KASS, E. H., AND FINLAND, M.  
Adrenocortical hormones in infection and immunity; Ann. Rev. Microb., 7, 361 (1953).
- 15.—KENDALL, E. C.  
Studies related to adrenal cortex; Fed. Proc. 9, 501 (1950).
- 16.—LIDDLE, G.  
Clinical Pharmacology of the antiinflammatory steroids; Clin. Pharm. and Therap.  
2, No. 5, 615 (1961).
- 17.—PETERSON, R. E., PIERCE, C. E., WYNGAARDEN, J. B., BUNIM, J. H., AND BRODIE, B. B.  
The physiological deposition and metabolic fate of cortisone in man; J. Clin.  
Invest. 36, 1301 (1957).
- 18.—SCHUMAN, C. R., AND FINESTONE, A. J.  
Inhibition of hyaluronidase in vivo by adrenal cortical activation; Proc. Soc. Exper.  
Biol. & Med. 73, 248 (1950).
- 19.—SMITH, H. W.  
The Kidney. Structure and function in health and disease; Oxford University Press,  
New York, p. 1659 (1960).
- 20.—TAUBENHAUS, M., AND AMROMIN.  
Steroid Hormones; Endocrin. 51, 183 (1952).
- 21.—WENZEL, D. G.  
The Adrenocorticosteroids; Extension Course VII, Kansas University Extension, p.  
ID (1960).

## **Septicemia por pseudomonas aeruginosa en los quemados graves.**

### CONSIDERACIONES EN TORNO A UN NUEVO CASO REPORTADO

DR. EDUARDO VARGAS ALVARADO\*

DR. RUDOLPH J. MUELLING, JR.\*\*

El propósito de este trabajo es reportar los hallazgos anatomopatológicos particulares de un nuevo caso y destacar los más sobresalientes aspectos clínicos, bacteriológicos, terapéuticos y patológicos de la septicemia por *Pseudomonas aeruginosa*, dada su frecuencia como causa de muerte en los quemados graves, especialmente niños, después de las primeras 48 horas (8-11).

### REPORTE DE UN CASO

Recientemente tuvimos en nuestra División el caso de una niña de 3 años de edad, admitida en el Hospital de la Escuela de Medicina de la Universidad de Kentucky, con el diagnóstico de "quemaduras de 2º. y 3º. grado en el 65% de la superficie corporal".

Esta niña fue alcanzada por las llamas de un incendio que empezó repentinamente en su casa mientras se hallaba jugando con otros niños. A su arribo al Hospital no estaba en estado de shock, pese a la extensión de sus quemaduras. Los controles de laboratorio revelaron una hemoconcentración inicial que alcanzó un hematocrito máximo de 58 al tercer día, y que dos días después descendía a 40; el recuento de leucocitos de un máximo de 47.800 al segundo día, descendió a 13.700 al quinto día. Los demás exámenes de laboratorio no arrojaron datos de interés especial. En el tratamiento se consideró la terapéutica del dolor (morfina, codeína, meperidina, paregórico, xilocaína), el balance hidroelectrolítico (sangre, plasma, lactado de Ringer), la profilaxis de la infección (estreptomicina, penicilina, polvo de neosporin, toxoide tetánico). Sin embargo al 7º día la paciente cayó en estado estuporoso con respiración rápida y superficial, manteniendo la ligera elevación de la curva térmica existente en toda la evolución clínica. Pese a todos los esfuerzos terapéuticos, fallece al octavo día de su admisión. Un hemocultivo efectuado la víspera da un resultado positivo por *Pseudomonas aeruginosa* pocos días después.

---

\* Cátedra de Medicina Legal, Escuela de Medicina Universidad de Costa Rica.  
Post-doctoral Fellow en Medicina Legal y Toxicología, en la Escuela de Medicina de la Universidad de Kentucky.

\*\* Profesor de Patología y Director de la División de Medicina Legal y Toxicología, Escuela de Medicina, Universidad de Kentucky.  
Docente Ad-honorem, Cátedra de Medicina Legal, Universidad de Costa Rica.

La autopsia médico-legal\* se realizó en una niña bien desarrollada y nutrida, aparentando la edad establecida. La piel revelaba quemaduras en dos tercios de la superficie corporal (Fig. 1). En las áreas quemadas la piel era seca, parduzca y dura, mientras en las áreas no quemadas su aspecto era pálido y sin lesión macroscópica alguna. Las áreas más afectadas eran la superficie expuesta de la cara y el tronco. Libres de quemaduras estaban los ojos, el cuello, la cara interna de las extremidades, los genitales y las plantas de los pies.

En la superficie externa de los pulmones, especialmente hacia el borde posterior, y en el corazón sobre la cara anterior del ventrículo derecho se hallaron pequeñas áreas redondeadas, algo salientes, del color rojo oscuro (Fig. 2). Estas áreas tenían un diámetro que variaba entre 2 y 5 mm. Eran numerosas en los pulmones y única en el corazón, en donde alcanzaba el diámetro máximo señalado. La lesión cardíaca mostraba una coloración rojo brillante y estaba delimitada por un estrecho contorno azulado. Al examen histológico, las áreas descritas correspondían a focos de necrosis hemorrágica. En el corazón, dicha lesión estaba fundamentalmente compuesta por un área central de fibras miocárdicas necróticas con gran cantidad de eritrocitos entre ellas, infiltración poli y mononuclear periférica y finalmente un anillo hemorrágico que se insinuaba algo entre las fibras miocárdicas normales circunvecinas (Fig. 3 y 4). Algunos pequeños vasos sanguíneos estaban englobados en dicha lesión, mostrando cambios degenerativos en sus paredes, siendo especialmente llamativas dos pequeñas arterias que presentaban una interesante endarteritis con marcada tumefacción de las células endoteliales. En otro vaso cardíaco este proceso llegó a reducir el lumen al diámetro de un eritrocito (Fig. 5). Esta endarteritis, aunque menos acentuada, pudo encontrarse en otros órganos, tanto en pequeñas arterias como arteriolas. También como respuesta tisular a la acción de la endotoxina bacteriana, otra sección del corazón mostró una célula gigante y proliferación celular intersticial.

#### ASPECTOS CLINICOS

La septicemia por *Pseudomonas aeruginosa* debe sospecharse clínicamente en un quemado grave, ante la presencia de un recuento de leucocitos normal o leucopénico, hipotermia y desarrollo de áreas negruzcas de necrosis en la superficie quemada. Como características terminales, se han descrito la transformación del área quemada en una membrana difusa, negruzca, dura, lo cual por lo general ocurre uno o dos días antes de la muerte, y la respiración rápida y superficial.

En la mayoría de los casos de septicemia por *Pseudomonas*, el promedio de sobrevivencia después del primer hemocultivo positivo ha sido menor de cuatro días (3-8).

#### ASPECTOS BACTERIOLOGICOS

El agente etiológico, delgado bastoncito móvil, Gram negativo, no formador de esporas, y productor de un pigmento verde azulado que le ha valido el nombre de "microorganismo del pus azul" (antes llamado bacilo Píocianico),

\* En el estado de Kentucky, todo caso de quemaduras debe ser examinado por las autoridades médico-legales.

es frecuentemente un habitante normal de la piel y el tracto gastrointestinal. A menudo, es un invasor secundario que con frecuencia demora la reparación de las heridas. Sin embargo, cuando la resistencia del huésped está descendida puede adquirir caracteres importantes de patogenicidad y causar infecciones primarias (otitis media, abscesos, septicemia, etc.) (10).

#### ASPECTOS TERAPEUTICOS

Debido a su común resistencia a la acción de la mayoría de los antibióticos, la *Pseudomonas aeruginosa* tiene la tendencia a ser el microorganismo dominante en un área enferma después que la terapia antibiótica de amplio espectro ha eliminado a los agentes patógenos primarios (13).

En los pacientes severamente quemados, los antibióticos no han dado mucho resultado en la prevención y en el tratamiento de la septicemia. Liedberg y colaboradores (6) han propuesto un régimen enérgico de excisión precoz de las escaras y envolturas de la piel en la terapia de los pacientes extensa y profundamente quemados.

En el tratamiento de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* la Polimixina B es el antibiótico de elección, aunque algunas cepas han mostrado sensibilidad *in vitro* también a la Terramicina (13).

Waisbren (12) en una serie de 46 pacientes tratados con la combinación de antibióticos y gamma globulina, ha establecido que en ciertos casos, el agregado de gamma globulina a la terapia antibiótica puede dar un resultado clínico que no se hubiese podido obtener con el empleo de los antibióticos solos.

#### ASPECTOS PATOLOGICOS

En la septicemia por *Pseudomonas aeruginosa*, las lesiones se pueden dividir en: *cutáneas* y *visceralas*.

I.—*Las lesiones cutáneas* deben estudiarse en las áreas quemadas y en las áreas no quemadas. En estas últimas, a su vez, las lesiones pueden ser *vesiculares* o *nodulares*.

A) *En las áreas quemadas*, después de la separación de la escara, quedan focos de restos necróticos. Estos focos se van agrandando, y más tarde se cubren de una costra negra, alternando con áreas verduzcas de necrosis grasa. Entre las 24 y las 48 horas antes de la muerte, toda el área puede quedar convertida en una membrana friable, negruzca. Histológicamente, existe una necrosis hemorrágica que se puede extender varios centímetros en el tejido subcutáneo subyacente (9).

B) *En las áreas no quemadas*, consideraremos los dos tipos fundamentales de lesiones.

1º—*El tipo vesicular*: es el más común (72% en la serie de Markley, Gurmendi y colaboradores (8). Aparece, por lo general, entre el 3º y el 8º día, bajo la forma de una vesícula única con líquido opalescente rodeada por una base eritematosa. Esta vesícula pronto se rompe y desarrolla una área de ne-

crosis central, mientras el halo de eritema se torna púrpura e indurado. A la vesícula inicial sigue una sucesión rápida de múltiples vesículas similares que pueden desarrollarse en cualquier área no quemada de la piel, con excepción de las regiones palmares y plantares. Este aspecto de la piel con áreas de necrosis y ulceraciones algunas veces ha sido denominado *Ecthyma gangrenosum* o *Pyoderma gangrenosum*. En la serie de Markley, Gurmendi y colaboradores (8), la muerte ocurrió, por lo general, 24 a 48 horas después de la primera lesión vesiculosa.

2º.—*El tipo nodular*: menos frecuente que el vesicular (28% en la serie ya citada). Aparece por lo general entre el 5º y el 28º día, como un nódulo subcutáneo, frecuentemente doloroso a la palpación, con ligero enrojecimiento de la piel que lo recubre. Más tarde se puede hallar varios nódulos, pero en todo caso su número es siempre inferior al hallado en el tipo vesicular. El deterioro del estado general es menos rápido, y la muerte ocurrió en la serie de Markley, Gurmendi y col., 2 a 12 días después de la aparición del primer nódulo subcutáneo.

Al examen microscópico, se ha descrito degeneración hidrópica y vacuolización de las células epiteliales con formación de vesículas; edema, hemorragia y necrosis de la dermis y del tejido celular subcutáneo, con basofilia en las áreas necróticas e infiltración leucocitaria en la periferia de las mismas. En los pequeños vasos sanguíneos de las zonas de *ecthyma gangrenosum* se ha descrito la llamada *vasculitis selectiva*. Los vasos sanguíneos de las zonas vecinas están dilatados y en sus paredes es posible demostrar los microorganismos Gram negativos.

En cuanto a la patogenia de estas lesiones cutáneas, experimentalmente (2) se ha demostrado que la picrocianina, el principal pigmento verde azulado producido por el *Pseudomonas aeruginosa*, es relativamente tóxico in vitro para la piel, lo mismo que para los leucocitos.

II.—*Las lesiones viscerales* son mucho más numerosas y extensas en los pulmones (97%) y en los riñones (74%) que en el corazón (24%), intestinos (15%), hígado (9%) (8) y meninges.

Macroscópicamente, estas lesiones pueden variar de hemorragias petequiales en pleura y pericardio a zonas de infarto aisladas o confluentes de color rojo negruzco en pulmones y riñones. Estos focos hemorrágicos, a menudo, tienen una zona central grisácea de necrosis.

Microscópicamente, estas lesiones se presentan como áreas de tejido necrótico con grado variable de hemorragia e infiltrados de polinucleares y células mononucleares. Como lesión muy característica de la septicemia por *Pseudomonas*, se ha descrito la *vasculitis selectiva*, que se presenta en las pequeñas arterias y venas. En la coloración con hematoxilina y eosina, esta lesión tiene la apariencia de una zona nebulosa azulada en la túnica media, que en la observación a mayor aumento corresponde a conglomerados de bacterias. Se considera que esta alteración precede a la inflamación del tejido circundante, como lo prueba la existencia de muchos casos de vasculitis con inflamación mínima o ausente de los tejidos vecinos (7). Esta inflamación bacteriana a menudo está asociada con necrosis de la pared vascular y trombosis. Para Fraenkel (4) el hallazgo de las bacterias en las paredes de los vasos sanguíneos en el sitio

de la infección establece el diagnóstico etiológico sin la identificación previa de la *Pseudomonas aeruginosa* por cultivo.

La presencia de la vasculitis selectiva tanto en las áreas viscerales de necrosis como en las zonas cutáneas de *ecthyma gangrenosum*, han dado lugar a que se considere al *ecthyma gangrenosum* como la manifestación externa de las lesiones viscerales diseminadas de la septicemia por *Pseudomonas aeruginosa*.

Además de las lesiones citadas, Rabin y colaboradores (9), hallaron en dos casos de quemados, vegetaciones endocárdicas: en uno sobre la válvula tricúspide y en otro sobre la aórtica, ambos con cultivos positivos y colonias de *Pseudomonas* englobadas en un matriz de fibrina al examen histológico.

Por nuestra parte, podríamos agregar la endarteritis de pequeñas arterias y arteriolas encontrada en el caso que hemos reportado. Y más aún, nosotros creemos que no es necesario encontrar el microorganismo en la pared vascular: la presencia de toxina circulante sola puede causar la endarteritis. Y la localización de las lesiones en cualquier caso dado dependerá de la distribución de la endarteritis más severa.

#### COMENTARIO

Nuestro caso es un ejemplo de quemado grave que sobreviviendo más de 48 horas, después de una aparente evolución clínica favorable desarrolla un cuadro septicémico por *Pseudomonas aeruginosa*, sucumbiendo ante el mismo con un infarto de miocardio como evento terminal.

El cuadro anatomopatológico no mostró en la piel transformación necrótica de las áreas quemadas ni lesiones vesiculares o nodulares en las áreas no quemadas. Pero, en cambio, aparecieron focos de necrosis hemorrágica en pulmones y corazón, aunque no en los riñones, en donde se presentan con relativa frecuencia (2). Con la tinción de Gram no nos fue posible individualizar los bacilos en las lesiones vasculares. No obstante, sin lugar a dudas, el hallazgo más conspicuo en nuestro caso fue la endarteritis en pequeñas arterias y arteriolas, como un fenómeno reaccional a la toxina bacteriana, no descrito en la literatura revisada. La lesión miocárdica, verdadero infarto en las proporciones de este corazón de 65 gramos, en este caso particular está directamente relacionada con la endarteritis encontrada.

En resumen, éste es un caso más que destaca la necesidad de tener presente el peligro de una septicemia por *Pseudomonas aeruginosa* en todo paciente con quemaduras graves, sobre todo tratándose de niños en quienes la incidencia suele ser mayor (1-3). Asimismo, llama la atención del anatomatólogo para buscar la endarteritis de las pequeñas arterias y arteriolas en un afán por explicar la existencia y la distribución de las lesiones en estos casos.

#### R E S U M E N

Un nuevo caso de septicemia por *Pseudomonas aeruginosa*, en un niño con quemaduras graves, es reportado. Endarteritis de las pequeñas arterias y arteriolas es el más conspicuo hallazgo anatomopatológico. El evento terminal

de infarto de miocardio en este caso está directamente relacionado con la endarteritis. Una revisión de los aspectos clínicos, bacteriológicos, terapéuticos y patológicos de este problema es presentado. El peligro de la septicemia por *Pseudomonas aeruginosa* debe ser considerado en todo paciente con quemaduras graves, especialmente niños.

#### S U M M A R Y

A new case of *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in a child with severe burns is reported. Endarteritis of the small arteries and arterioles is the most conspicuous finding. The terminal event of myocardial infarction in this case is directly related to the endarteritis. A review of the clinical, bacteriologic, therapeutic and pathologic aspects of this problem is presented. The hazard of *Pseudomonas aeruginosa* septicemia should be considered in every patient with severe burns, especially children.

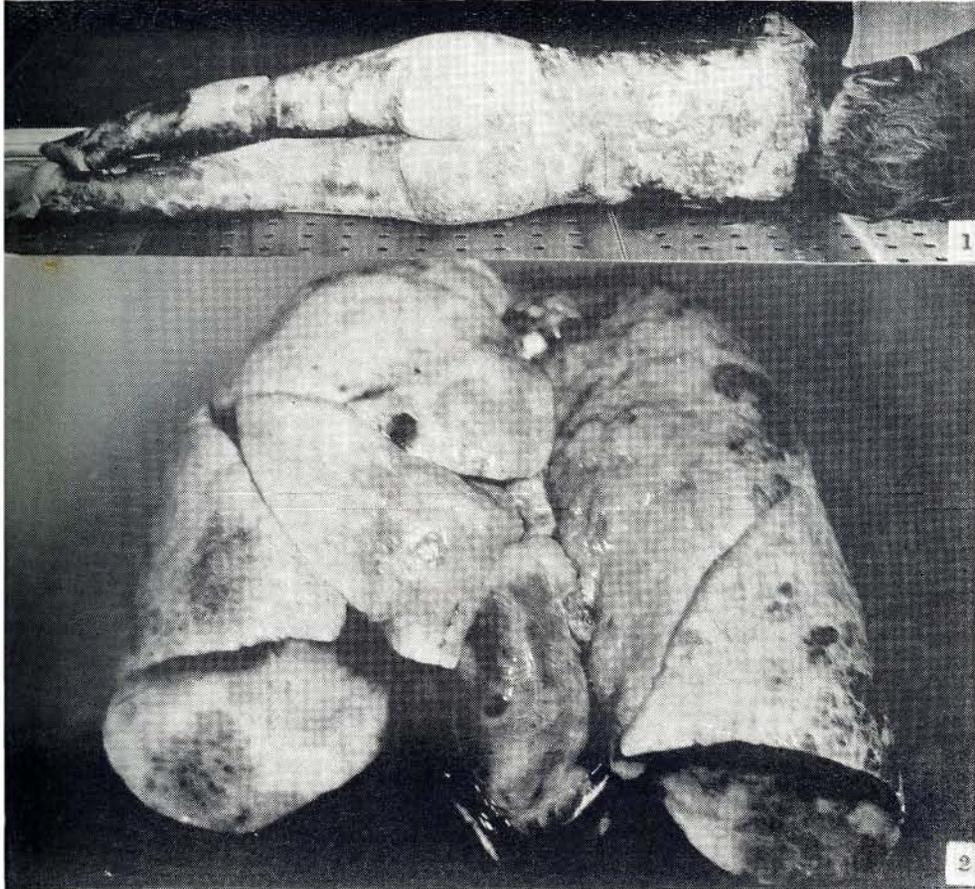
#### B I B L I O G R A F I A

- 1.—ASSAY, L. D., AND KOCH, R.  
*Pseudomonas Infections in Infants and Children.*  
*New Eng. J. Med.* 262:1062-1066, 1960.
- 2.—CRUICKSHANK, C. N. D., AND LOWBURY, E. J. L.  
*Brit. J. Exper. Path.* 34:583, 1953.
- 3.—FORKNER, C. E., JR., FREI, E. III., EDGCOMB, J. H., AND UTZ, J. P.  
*Pseudomonas Septicemia: Observations on Twenty-three Cases.*  
*Am. J. Med.* 25:877-889, 1958.
- 4.—FRAENKEL, E.  
*Weitere Untersuchungen über die Menschenpathogenität des Bacillus pyocyaneus,*  
*Atschr. f. Hyg. u. Infektionskr.* 84:369, 1917.
- 5.—GEPPERT, L. J., BAKER, H. J., COPPLE, B. I., AND PULASKY, E. J.  
*Pseudomonas Infections in Infants and Children* *J. Pediat.* 41:555-561, 1952.
- 6.—LIEDBERG, N. C. F., REISS, E., AND ARTZ, C. P.  
*Infection in Burns III. Septicemia, a Common Cause of Death.*  
*Surg. Gynec. and Obst.,* 99:151-158, 1954.
- 7.—MARGARETTEN, W., NAKAI, H. LANDING, B. H.  
*Significance of Selective Vasculitis and the "Bone-Marrow" Syndrome in Pseudomonas Septicemia.* *New. Eng. J. Med.* 265:773-776, 1961.
- 8.—MARKLEY, K., GURMENDI, G., CHAVEZ, P. M., AND BAZÁN, A.  
*Fatal Pseudomonas Supticemia in Burn Patients.* *Ann. Surg.,* 145:175-187, 1957.
- 9.—RABIN, E. R., GRABER, C. D., VOGEL, E. H., FINKELSTEIN, R. A., TUMBUSH, W. A.  
*Fatal Pseudomonas Infection in Burned Patients.* *New Eng. J. Med.* 265:1225-1231, 1961.
- 10.—SMITH, A. L.  
*Carter's Microbiology and Pathology.* Pág. 244. Mosby Co., St. Louis, 1960.

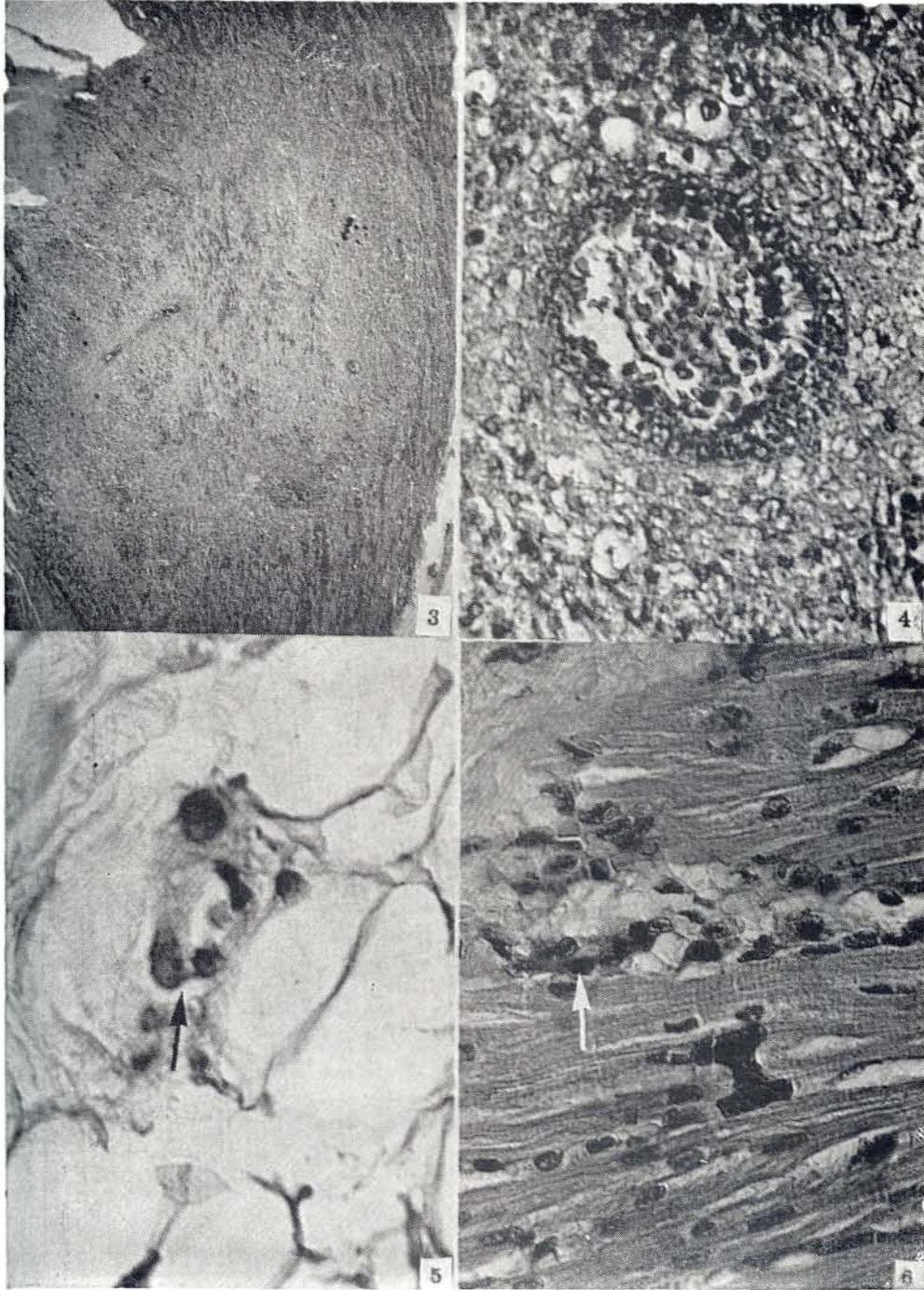
- 11.—TUMBUSCH, W. T., VOGEL, E. H., JR., BUTKIEWICZ, J., GRABER, C. D., LARSON, D. L., AND MITCHEL, E. T., JR.  
Septicemia in Burn Injury *J. Trauma*, 1:22-31, 1961.
- 12.—WAISBREN, B. A.  
The Treatment of Bacterial Infections With the Combination of Antibiotics and Gamma Globulin. *Antibiot. Chemother.* 7:322, 1957.
- 13.—YOW, E. M.  
Development of Proteus and Pseudomonas Infections During Antibiotic Therapy. *J. A. M. A.*, 149:1184-1188, 1952.

Fig. 1.—Aspecto de las extensas quemaduras con su apariencia de áreas parduzcas, secas y duras.

Fig. 2.—Focos de necrosis hemorrágica en pulmones y corazón.



- Fig. 3.—Fotomicrografía del área de infarto de miocardio con su halo hemorrágico que la separa del tejido normal circundante. Nótese varios pequeños vasos sanguíneos en su seno.
- Fig. 4.—Fotomicrografía de una pequeña arteria, mostrando la endarteritis encontrada con marcada tumefacción de las células endoteliales.
- Fig. 5.—Fotomicrografía de otro pequeño vaso sanguíneo con marcada tumefacción de su endotelio, que ha reducido su lumen al diámetro de un eritrocito.
- Fig. 6.—Fotomicrografía de otra sección del corazón que muestra una célula gigante (flecha) y proliferación celular intersticial parte ambas de la respuesta tisular a la toxina bacteriana.



## REPORTE DE CASOS

### **Schistosomiasis mansoni.**

#### REPORTE DE UN CASO

DR. JORGE SALAS\*

#### INTRODUCCION

Las Schistosomiasis constituyen un grupo de enfermedades causadas por tremátodos digenéticos que pertenecen a la familia Schistosomidae y que viven en el sistema venoso de los individuos infectados. En Europa y en Africa se usa con frecuencia el término Bilharziasis, derivado de Bilharz, quien descubrió los gusanos en Egipto en 1872. Hay tres especies que infectan al hombre: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma Haematobium* y *Schistosoma Japonicum*.

Estos parásitos difieren de otros tremátodos del hombre en que existen machos y hembras. Su longitud varía de 6 a 26 mms, son cilíndricos y tienen una ventosa oral y otra ventral, esta última situada cerca del extremo anterior. Las hembras son las más largas y más delgadas. El macho tiene bordes laterales doblados ventralmente formando el canal ginecóforo en el cual portan a la hembra durante la mayor parte de su vida. El poro genital de la hembra está situado inmediatamente detrás de la ventosa ventral, lo que permite la deposición de huevecillos en las venas más pequeñas cuando la hembra mete la cabeza en estos vasos.

En el caso de *Schistosoma mansoni*, el macho mide de 6.4 a 9.9 milímetros, su cutícula presenta numerosas excrescencias y tiene de 6 a 9 testículos. La hembra mide de 7.2 a 14 milímetros, y el útero contiene muy pocos huevos. Estos miden de 45 a 68 micras por 114 a 175 micras y presentan una espina lateral cerca de uno de los polos, lo que permite diferenciarlos de los de otras especies (1).

*Ciclo biológico:* La hembra madura después de ser fertilizada y el macho la lleva contra la corriente de la sangre porta hacia las ramas más pequeñas de las venas mesentéricas. Aquí son depositados los huevos. El embrión madura rápidamente y en apariencia segrega una sustancia que necrosa la pared del vaso y los tejidos vecinos. Si los huevos están cerca del revestimiento de la mucosa, logran pasar rápidamente hacia el lumen. Son expulsados del organismo por la orina y por las heces y cuando llegan al agua dejan en libertad embriones ciliados. El embrión ciliado se conoce también con el nombre de miracidium y permanece infectante por 6 a 8 horas, tiempo durante el cual debe penetrar en un caracol de agua dulce adecuado. En el caracol

---

\* Laboratorio de Patología.—Hospital San Juan de Dios.

el miracidium se transforma en un esporocisto madre que a su vez produce muchos esporocistos hijos. Estos migran a la gónada y a la glándula digestiva donde producen gran cantidad de larvas infectantes de cola bifurcada, llamadas cercarias. Al salir del caracol las cercarias nadan vigorosamente hasta la superficie del agua y luego se hunden gradualmente. (2)

La infección se adquiere al ponerse en contacto con el agua en las regiones endémicas, por ejemplo en cultivos de arroz, en canales de irrigación de caña de azúcar (3), al lavar la ropa, al bañarse, vadear o tomar agua infestada. Las cercarias atraviesan la epidermis y botan la cola y la penetración es ayudada por enzimas como la hialuronidasa. Las cercarias son llevadas al corazón derecho y a los capilares pulmonares donde pueden permanecer varios días. Luego regresan al corazón izquierdo y a la circulación general. Por los vasos mesentéricos llegan a la circulación portal donde se desarrollan rápidamente; aquí ocurre la copulación, después de lo cual las hembras maduran y los machos las llevan a las venillas mesentéricas o pélvicas para que depositen sus huevos.

Ocupémonos ahora en especial de la Schistosomiasis mansoni. Esta es una enfermedad endémica con síntomas abdominales, disentería y esplenomegalia, originaria del Africa pero que fue importada a las Indias Occidentales y a la América del Sur durante la trata de esclavos negros. Se calcula que el número de personas infectadas actualmente es de 29 millones (2). En el hemisferio Occidental se encuentra en partes de Brasil, Venezuela, La Guayana Holandesa y en muchas islas del Caribe, incluyendo Puerto Rico, la República Dominicana y Martinica (2).

Los hospederos intermediarios de *Schistosoma mansoni* son todos caracoles de agua dulce de la familia Planorbidae. En Africa pertenecen al género *Biomphalaria* y en América del Sur a los géneros *Australorbis* y *Tropicorbis*. Unas cuatro semanas después de la penetración por el miracidium las cercarias salen del caracol y son infectantes para el hombre.

#### *Anatomía patológica.*

La Patología de la Schistosomiasis puede dividirse en tres etapas: 1) Invasión y maduración, 2) Deposición y excreción de huevos, y 3) proliferación de tejidos y cicatrización (2).

Para atravesar la piel las cercarias secretan una enzima y pueden provocar prurito y una erupción eritematosa, papular que puede durar varios días. Al migrar por pulmones y vasos mesentéricos pueden causar hemorragias diminutas pero es muy raro que esto produzca síntomas reconocibles en el hombre. Durante la maduración en las venas portales y mesentéricas aparentemente los gusanos se vuelven antigénicos. De 3 a 10 semanas después de la exposición, los enfermos comienzan a presentar fiebre vespertina, malestar y a veces dolor epigástrico y tos. Con frecuencia hay urticaria en varias partes del cuerpo. En los pulmones pueden encontrarse zonas de estertores húmedos. En la sangre se observa eosinofilia. Las lesiones se encuentran principalmente en el intestino grueso, el hígado, el bazo y los pulmones. En el colon las porciones distales son las más afectadas. En casos avanzados hay hiperemia de la mu-

cosa y engrosamiento de la pared por edema y fibrosis. Sin embargo, en infecciones muy viejas puede no haber alteraciones macroscópicas. Los huevos son más numerosos en la mucosa y en la submucosa y están situados dentro de venillas o en su inmediata vecindad. A su alrededor se forman pseudotubérculos con células gigantes multinucleadas, en los que puede haber gran número de eosinófilos. En casos antiguos el principal cambio que se observa es fibrosis de la submucosa. En Egipto con frecuencia se forman pólipos que usualmente aparecen primero en el recto (4).

En el hígado las alteraciones son principalmente en las tríadas porta. Los huevos, transportados desde el colon por la sangre, se detienen en su mayor parte en los espacios porta y con menos frecuencia llegan hasta los sinusoides. A su alrededor se forman pseudotubérculos y gradualmente ocurre fibrosis de los espacios portales. Puede llegar a ocurrir proliferación de conductillos biliares y formación de pseudolobulillos. En las ramas intrahepáticas de la vena porta se observa tromboflebitis, formación de pseudotubérculos en su pared, fibrosis y estrechamiento de la luz. Macroscópicamente la superficie puede mostrar aspecto finamente granular y al corte a veces se observan nodulitos blancos o amarillentos y la consistencia está francamente aumentada. Lo más característico es la fibrosis que ocurre alrededor de las ramas grandes de la vena porta, lo que se conoce con el nombre de cirrosis de tipo Symmer (4).

El bazo puede pesar mil gramos o más, es de consistencia firme, muestra cápsula gruesa que puede tener adherencias fibrosas. Al corte se observa la pulpa de color pálido con trabéculas gruesas y los folículos linfáticos son inaparentes. Puede tener color achocolatado o grisáceo por deposición del pigmento schistosomiasico. Al examen microscópico revela congestión y depósitos de pigmento lo que está seguido por fibrosis difusa de la pulpa y disminución de los corpúsculos linfáticos. Es menos frecuente encontrar huevecillos y pseudotubérculos en el bazo en América que en Egipto (4).

En los pulmones pueden observarse nodulitos blancos o grisáceos de más o menos un milímetro de diámetro bajo la pleura y en el parénquima. Están formados por grupos de pseudotubérculos alrededor de huevos que han sido transportados por la sangre. Con menos frecuencia las lesiones son muy numerosas y entonces el aspecto puede sugerir tuberculosis miliar. Al microscopio se encuentran pseudotubérculos, zonas de infiltración eosinofílica alrededor de gusanos muertos y lesiones arteriales provocadas por los huevos. Para compensar la obstrucción circulatoria se desarrollan proliferaciones vasculares. La hipertensión pulmonar conduce a la arterioesclerosis que causa hipertrofia del ventrículo derecho del corazón (4).

En un estudio de 248 autopsias en pacientes con Schistosomiasis, Martínez Rivera y Koppisch (citado en 5) encontraron lesiones pulmonares en 65%, pero sólo en tres casos fueron consideradas de importancia clínica. Sin embargo algunos pacientes presentan síntomas de enfermedad pulmonar crónica como característica predominante, como en dos casos reportados por Richert y Krakaur (5) en que el diagnóstico se pudo establecer por biopsia de pulmón obtenida por toracotomía.

*Características clínicas:* En la fase temprana de la enfermedad se han descrito dos tipos clínicos, el disentérico y el hepatoesplénico y los síntomas

agudos duran varias semanas. Con el desarrollo de fibrosis puede aún ocurrir obstrucción intestinal. Rodríguez y colaboradores (6) han hecho un estudio comparativo de la cirrosis Bilharzial con la cirrosis portal. Ellos tienen la impresión de que la cirrosis no es una complicación frecuente en la infección por Schistosomiasis; sin embargo la Schistosomiasis fue el agente causal en 19.7% de los 112 casos que ellos analizan. Los autores establecen las siguientes diferencias entre la cirrosis por Schistosomiasis y la cirrosis portal: el enfermo con Schistosomiasis es usualmente más joven, probablemente porque adquiere la infección desde la niñez. La característica predominante de la cirrosis por Schistosomiasis es la hipertensión portal, que se manifiesta por una incidencia alta de várices esofágicas y por esplenomegalia congestiva. Otras alteraciones de los enfermos cirróticos, que generalmente se han atribuido a cambios hormonales, se observan con más frecuencia en la cirrosis portal. Las pruebas de función hepática que estuvieron afectadas más a menudo en la Schistosomiasis fueron sobre todo alteraciones de las globulinas del suero y la floculación de cefalina-colesterol. En cambio la mayor incidencia de hiperbilirrubinemia y de retención de bromosulfaleína en cirrosis portal se correlaciona con la presencia de lesiones hepatocelulares acentuadas. En la cirrosis por Schistosomiasis la anemia estuvo asociada con la presencia de hiperesplenismo o con várices esofágicas sangrantes. Las várices esofágicas se encontraron con más frecuencia en la cirrosis por Schistosomiasis.

Las características clínicas predominantes en un pequeño porcentaje de pacientes con Schistosomiasis mansoni se deben a obstrucción vascular en el hígado por la presencia de huevos en las venas porta lo que conduce a hipertensión portal con esplenomegalia congestiva, várices esofágicas e hiperesplenismo. El interesamiento hepático es esencialmente un proceso vascular con pocas evidencias clínicas de daño al parénquima hepático (7). En un trabajo publicado por A. H. Aufses y colaboradores se comenta un caso de hipertensión portal con várices esofágicas debido a Schistosomiasis, en que la presión en la vena hepática fue normal mientras que las presiones en la pulpa esplénica y en la vena mesentérica fueron altas. La hipertensión portal resultante de la fibrosis es semejante en su patogenia a la de la obstrucción portal extrahepática y no a la de la hipertensión intrasinusoidal que es característica de la cirrosis verdadera (8).

*Diagnóstico:* El diagnóstico específico depende principalmente de la demostración de los huevos característicos en las heces o en la orina. Ellos comienzan a aparecer en las heces seis a ocho semanas después de la infección. El diagnóstico también se puede hacer por biopsia rectal. A este respecto hay un interesante trabajo publicado por Spingary y colaboradores, realizado en 106 puertorriqueños residentes en New York en los cuales se determinó el valor relativo del examen de las heces y de las biopsias rectales. Se encontraron huevos de Schistosoma en 93% de los casos por examen de biopsia de la mucosa rectal y en 83% por examen de heces. El estudio de una biopsia requirió menos tiempo que el examen de heces y permitió la determinación rápida y fácil de la viabilidad y los diferentes estados de maduración. En los casos en que las heces no contenían huevos, usualmente en la biopsia se encontraron pequeños números de huevos muertos. No hubo correlación entre el aspecto de la mucosa y el número o tipo de huevos encontrados en las biopsias rectales (9). El uso de biopsia rectal para diagnóstico de Schistosomiasis fue sugerido por vez primera en 1942 por Ottolina y Atencio (Cit. en 9). Digiriendo varios tejidos con po-

tasa y examinando los residuos, ellos encontraron un mayor número de huevos en la mitad superior de la ampolla rectal. Ellos demostraron que la mucosa rectal era una mejor fuente para la recuperación de huevos que el tejido hepático obtenido por aguja. Hernández Morales y Maldonado (Cit. en 9), demostraron huevos comprimiendo fragmentos de tejido fresco entre dos láminas sin necesidad de recurrir a la digestión química. El diagnóstico de Squistosomiasis clínica puede hacerse también por biopsia hepática. Dimmette (10) realizó una comparación entre biopsias obtenidas con aguja de Vim Silverman, biopsias, consistentes en una cuña de tejido hepático y estudio de ambos tipos de biopsias en un total de 193 pacientes. El porcentaje de casos en que se encontró Schistosomiasis por el examen de una cuña de tejido hepático fue más del doble del porcentaje encontrado en biopsias por aguja. De los 189 casos con estudio histológico del hígado, 45% mostraron alteraciones definitivamente debidas a los parásitos.

*Tratamiento:* Los compuestos trivalentes de antimonio son útiles para el tratamiento. Los más efectivos son el tartrato de antimonio y potasio (tártaro emético) o el tartrato de antimonio y sodio. Ambos deben administrarse por vía intravenosa con gran cuidado para evitar la necrosis del tejido vecino. El Stibophen (Fuadina) puede ser administrado por vía intramuscular.

Los métodos profilácticos que se recomiendan para el control de esta enfermedad consisten en la disposición adecuada de las excretas, la destrucción de caracoles que sirven como hospederos intermediarios con sustancias químicas, evitar el contacto con agua infectada y aplicación de quimioterapia para destruir los gusanos adultos.

#### REPORTE DE UN CASO

Historia clínica N° 61522. G.L.S., nacida en Venezuela, residente en la provincia de San José, Costa Rica, desde enero de 1959. Ingresó al Hospital San Juan de Dios el 8 de julio de 1961. Cinco meses antes del ingreso había notado crecimiento del abdomen, que se inició por el lado izquierdo. Se quejó también de dolores de tipo cólico al comer, con llenura post prandial y en algunas ocasiones había tenido diarrea con evacuaciones espumosas de color verde. Había notado palidez y pérdida de peso a pesar de que el apetito estaba conservado. Un mes antes del ingreso había notado edema de miembros inferiores.

El examen físico mostró una mujer senil, pálida, con ascitis libre, con esplenomegalia grado III y edema de miembros inferiores.

El nitrógeno ureico en sangre fue de 53.5 mg. y la creatinina de 4 mgs%. En la orina se encontraron trazas de albúmina, cilindros granulosos escasos, leucocitos escasos y muchos eritrocitos. La hemoglobina fue de 7.1 grs. y se encontraron 3.000 leucocitos con 40% segmentados, 6% en banda, 51% linfocitos, monocitos 1% y eosinófilos 2%. Un examen de heces del 10 de julio fue negativo por parásitos. Fosfatasa alcalina fue de 9.7 unidades el 11 de julio. La proteinemia fue de 4.9 grs. con 2.7 grs. de albúmina y 2.2 grs. de globulinas. La bilirrubinemia fue 0.4 mgrs. La prueba de Hanger fue ++, y otras pruebas de floculación fueron negativas. Un examen de líquido ascítico fue negativo para bacterias, incluyendo bacilos ácido-alcohol resistentes.

Una radiografía de tórax del 11 de julio mostró discreta reacción cortico pleural en la base izquierda. Un electrocardiograma fue normal.

Un examen de líquido ascítico el 17 de julio mostró células vacuoladas, con núcleo denso, excéntrico, y el frotis se consideró positivo por malignidad. Esto condujo a nuevos exámenes radiológicos, que mostraron desplazamiento del ángulo esplénico del colon por la esplenomegalia en un enema opaco, normalidad del estómago y bulbo duodenal deformado en una serie gastroduodenal. Un pielograma descendente no fue satisfactorio por muy escasa eliminación renal del medio de contraste por lo que se hizo pielograma retrógrado que fue interpretado como con discretas alteraciones en la pelvis del lado izquierdo. Frotis de orina de ambos riñones fueron negativos por bacilos ácido-alcohol resistentes. Nuevo examen de orina el 16 de Agosto mostró poca albúmina, pocos cilindros granulosos, hemáticos y purulentos, pocos leucocitos y muchos eritrocitos.

Se plantearon los diagnósticos provisionales de leucemia mielocítica, hipertensión portal, y en vista de la interpretación de la Citología en el líquido ascítico se planteó también la posibilidad de que la masa abdominal fuera un tumor maligno, incluyendo carcinoma del riñón izquierdo. Sin embargo un nuevo examen del líquido ascítico, del 8 de setiembre no mostró células sospechosas siquiera de malignidad.

Se trató con vitamina B, antiespasmódicos, diuréticos, antisépticos urinarios, cloromicetina y se le pusieron tres transfusiones de sangre, el 11 de agosto, el 23 de setiembre y el 19 de octubre. Esta última tuvo que ser suspendida cuando sólo habían pasado 150 cc, por haber presentado escalofríos y sudoración profusa. Cuatro días después estaba icterica, se quejaba de dolores musculares generalizados, la bilirrubina total era de 6 mgrs. con 4.4 mgrs. la directa y 1.6 mgrs. la indirecta, el nitrógeno ureico era 74 mgrs. y la creatinina 4.4 mgrs.%. Falleció el 24 de octubre de 1961.

Discutido el caso en Sesión Anatomoclínica se propuso el diagnóstico final de fibrosis hepática con hipertensión portal. Considerando el lugar de nacimiento de la paciente, un médico mencionó la posibilidad de que se tratara de un caso de Schistosomiasis.

#### Protocolo de la Autopsia (H.S.J.D., 17.203).

La autopsia se practicó en una mujer senil, con edema blando de los miembros inferiores. En el esófago se encontraron venas moderadamente dilatadas cerca del cardias y esto mismo se observó en la mucosa del fondo gástrico. Los pulmones pesaron 560 gramos el derecho y 620 gramos el izquierdo y al corte exudaban gran cantidad de líquido espumoso rojizo. En el lóbulo inferior izquierdo se encontró una zona de color rojo violáceo, de consistencia firme. El examen microscópico demostró la presencia de edema pulmonar, de bronconeumonía en el lóbulo inferior izquierdo y de algunas formaciones irregulares, de color azul oscuro o negro, que probablemente corresponden a helmintos calcificados. El corazón pesó 250 g y era de aspecto normal. En cada cavidad pleural se encontraron 2 litros de líquido amarillento ralo, y en la cavidad peritoneal se encontraron 5 litros de líquido del mismo aspecto.

El hígado pesó 1280 g y mostró superficie externa finamente granular (foto 1). La superficie de corte era también finamente granular (foto 2) y

la consistencia del órgano estaba aumentada. La vesícula biliar estaba totalmente ocupada por cálculos facetados de color café amarillento, hasta de 1 cm de diámetro. El examen histológico del hígado mostró aumento del tejido fibroso en las tríadas portales, en las cuales se observó un proceso inflamatorio crónico granulomatoso con la presencia de formaciones irregulares, de color negro, que se consideraron como huevos de helmintos calcificados (fotos 3, 4 y 5). En algunos sitios se observó acentuado engrosamiento de ramas de la vena porta, con fibrosis y gran disminución del lumen (foto 6). El bazo (foto 1) pesó 425 g y mostró algunas zonas aisladas, blanco amarillentas, de engrosamiento de la cápsula. La superficie de corte mostró parénquima de color rojo claro con trabéculas fibrosas prominentes y folículos linfáticos inaparentes. El examen microscópico mostró los cambios característicos de la esplenomegalia congestiva crónica por hipertensión portal.

El intestino grueso, al examen macroscópico mostró solamente edema de la mucosa. Pero al microscopio, en la submucosa se encontraron huevos de *Schistosoma mansoni* con el típico espolón lateral (fotos 7 y 8) y este hallazgo fue el que permitió establecer el diagnóstico definitivo.

Los riñones pesaron 100 g el derecho y 110 g el izquierdo y mostraron superficie externa lisa, de color rojo pálido. El examen histológico demostró la presencia de cilindros hemoglobínicos en algunos de los tubos renales.

*Conclusiones:* La autopsia demostró la presencia de huevos de *Schistosoma mansoni*, reconocibles fácilmente por su espina lateral, en la submucosa del colon. Estructuras semejantes se observaron en los espacios portales del hígado, donde habían causado inflamación crónica y fibrosis con estrechamiento del lumen de las ramas de la vena porta. Esto causó hipertensión portal, manifestada por la esplenomegalia congestiva crónica, la presencia de ascitis y de várices esofágicas.

La causa de la muerte no es evidente en este caso. Pueden haber contribuido a la misma el edema pulmonar y la bronconeumonía, así como las lesiones renales tubulares que tal vez estuvieron relacionadas a una reacción transfusional.

*Comentario:* Se ha considerado importante publicar este caso, pues no se tiene conocimiento de ninguna autopsia previa de *Schistosomiasis mansoni* realizada en Costa Rica. Es cierto que en una publicación editada en Venezuela sobre esta enfermedad, al referirse a la distribución geográfica se dice que, según Faust, "los casos observados en México, Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua y Costa Rica, serían importados" (11).

Se intentó corroborar con el Dr. Faust el reporte previo de casos en nuestro país, pero aunque él confirmó el hecho, no fue posible obtener datos más precisos acerca de fechas o publicaciones de los mismos (12).

El Dr. A. Peña Chavarría (13) recuerda de un caso descubierto en un inmigrante por examen de las heces, hace aproximadamente cuarenta años, a quien se ordenó salir del país como medida profiláctica.

En cuanto al peligro del desarrollo de casos nuevos en nuestro país a partir de casos importados de países tan cercanos al nuestro como Venezuela y las islas del Caribe, depende de la existencia en nuestros ríos de los moluscos

que actúan como hospederos intermediarios. A este respecto se nos ha informado que se sabe de la existencia de Planorbídeos, pero las especies aún no se han identificado (14). En vista del peligro potencial del desarrollo de esta enfermedad en nuestro país se considera de interés que se realice un estudio sobre la identificación de tales especies en Costa Rica.

#### R E S U M E N

- 1.—Se hace una breve descripción de la biología, anatomía patológica y manifestaciones clínicas de la Schistosomiasis mansoni.
- 2.—Se reporta un caso de esta enfermedad en una mujer originaria de Venezuela y residente en Costa Rica por dos años y medio antes de su fallecimiento y en la cual el diagnóstico no fue hecho en vida.
- 3.—Se reportan los hallazgos de la autopsia.
- 4.—Se indica la conveniencia de investigar la presencia en nuestro país de Planorbídeos que actúan como hospederos intermediarios.

#### S U M M A R Y

A brief description is made of the biology, pathology and clinical features of Schistosomiasis mansoni. A case of this disease is reported in a woman from Venezuela, living in Costa Rica for two and a half years before her death. The autopsy findings are described. It is suggested that the existence of intermediary hosts should be investigated in Costa Rica.

#### B I B L I O G R A F I A

- 1.—FAUST, ERNEST C.  
Animal vectors and agents of human disease. Lea & Febiger. 1955.  
p. 417-418.
- 2.—HUNTER, III, G. W., FRYE, W. W. & SWARTZWELDER, J. C.  
A Manual of Tropical Medicine. p. 501 y siguientes. W. B. Saunders Co. 3rd ed. 1960.
- 3.—MANSON-BAHR, PHILIP.  
Manson's Tropical Diseases. p. 689 y siguientes. 15th Ed. Cassell. 1960.
- 4.—KOPPISCH, ENRIQUE.  
Eu Anderson, W. A. D. Pathology. p. 376-380. The C. V. Mosby Co. 4th Ed. 1961.
- 5.—RICHERT, J. H. & KRAKAUR, R. B.  
Diffuse pulmonary Schistosomiasis. J.A.M.A. 169:1302-1306, 1959.
- 6.—RODRÍGUEZ, H. F., GARCÍA-PALMIERI, M. R., RIVERA, J. V. Y  
RODRÍGUEZ-MOLINA, R.  
A comparative study of portal and bilharzial cirrhosis. Gastroenterology 29:  
235-246, 1955.
- 7.—GARCÍA-PALMIERI, M. R. & MARCIAL-ROJAS, R. Portal hypertension due to Schistosomiasis mansoni. Am. J. Med. 27:811-816, 1959.

- 8.—AUFSES, A. H., SCHAFFNER, F., ROSENTHAL, W. S. & HERMAN, B. E.  
Portal venous pressure in "pipestem" fibrosis of the liver due to Schistosomiasis.  
Am. J. Med. 27:807-810, 1959.
- 9.—SPINGARY, C. L., EDELMAN, H., GOLD, T., YARNIS, H. & TURELL, R.  
Value of rectal biopsies in the diagnosis and treatment of *Schistosoma mansoni*  
infections. New England J. Med. 256(7):290-294, 1957.
- 10.—DIMMETTE, R. M.  
Liver biopsy in clinical Schistosomiasis. Gastroenterology 29:219-234, 1955.
- 11.—Medicina neotropical. Esquistosomiasis mansonica. Editado por Laboratorio Behrens. Caracas, Venezuela.
- 12.—DR. J. CLYDE SWARTZWELDER (comunicación personal).
- 13.—DR. A. PEÑA CHAVARRÍA (comunicación personal).
- 14.—LIC. R. BRENES MADRIGAL (comunicación personal).

- Foto 1.—Hígado de superficie externa granular. Bazo moderadamente aumentado de volumen.
- Foto 2.—Superficie de corte del hígado, de aspecto granular.
- Foto 3.—Hígado con fibrosis portal y presencia de huevos de *Schistosoma mansoni*.
- Foto 4.—Hígado con infiltración inflamatoria crónica portal en la vecindad de huevos de *Schistosoma mansoni*.

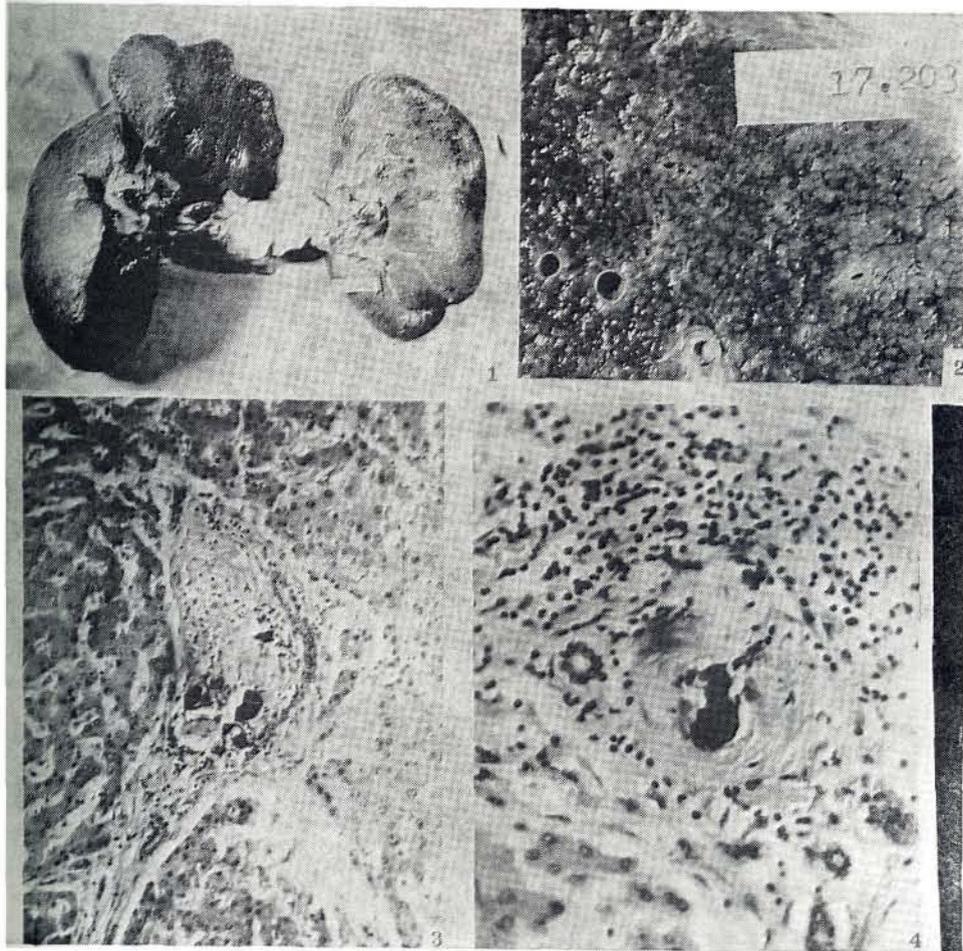
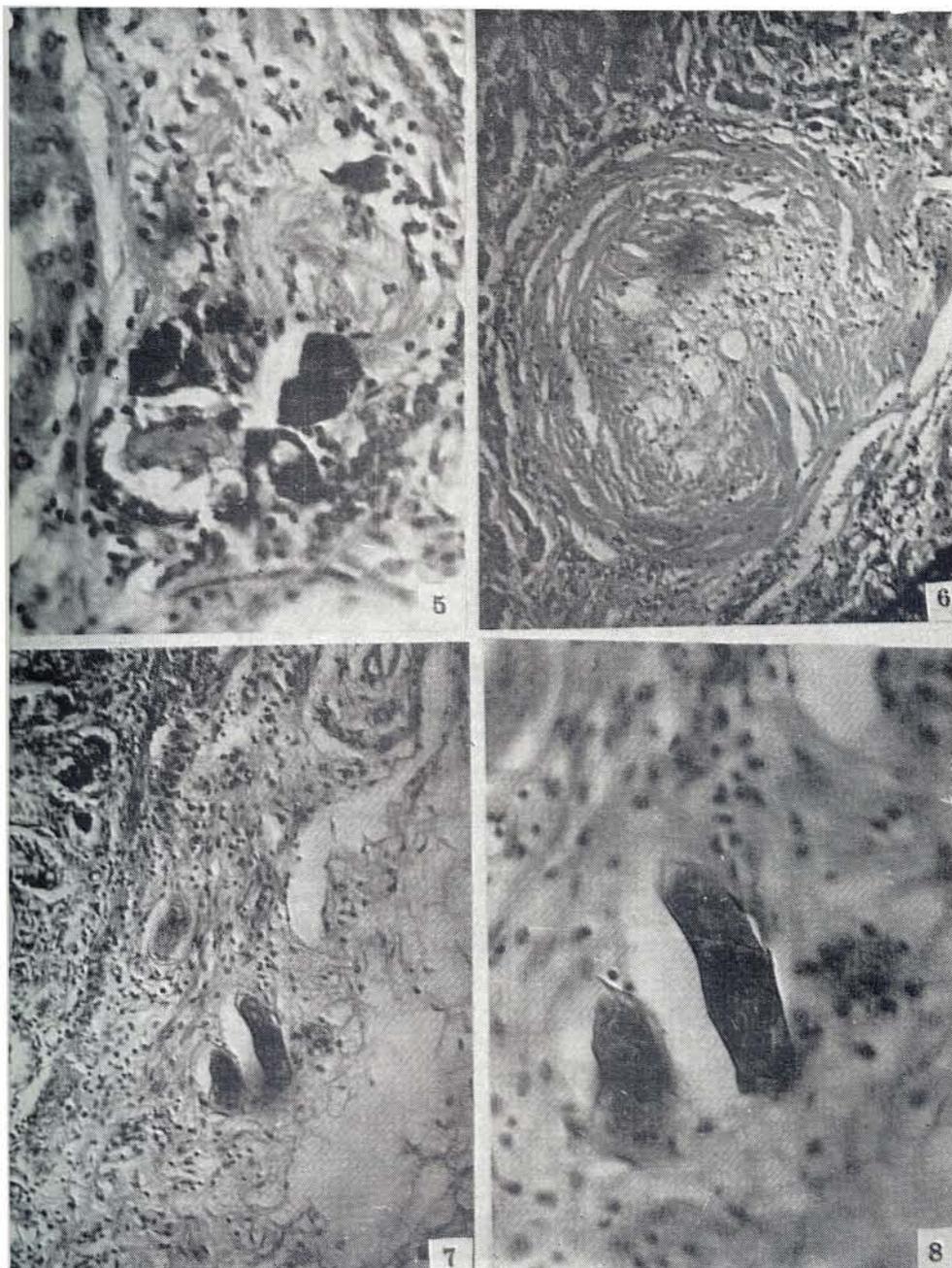


Foto 5.—Hígado con fibrosis portal y huevos de *Schistosoma mansoni*, en uno de los cuales se reconoce aún el espolón lateral.

Foto 6.—Fibrosis y gran estrechez del lumen en rama de la vena porta.

Foto 7.—Huevos de *Schistosoma mansoni* en la submucosa del colon.

Foto 8.—Huevos de *Schistosoma mansoni* en la submucosa del colon, que se identifican por la presencia del espolón lateral.



## Sobre un caso de blastomicosis suramericana asociada a cromomicosis.

DR. LENÍN SÁENZ-JIMÉNEZ\*  
LIC. PEDRO MORERA\*\*

### INTRODUCCION

El caso que origina este trabajo nos ha parecido de gran importancia por las siguientes razones: a) es apenas el cuarto hallazgo de Blastomicosis Suramericana descrito en nuestro país; b) es el primer caso de este padecimiento reportado en Costa Rica con respuesta satisfactoria al tratamiento y c) muestra la coexistencia de dos micosis de gran extensión en el mismo enfermo. Se trata de un paciente con lesiones amplias de cromomicosis en el miembro inferior derecho, de gran antigüedad, y lesiones mucho más recientes de blastomicosis suramericana en la mucosa oral, pulpa dentaria, tejido linfoide y pulmones. Hacemos mayor énfasis en la descripción de las lesiones producidas por el *Paracoccidioides brasiliensis*, por su poca frecuencia en nuestro medio, por ser aquellas cuya evolución hemos podido seguir más de cerca y por haber sido diagnosticada por nosotros, ya que la cromomicosis había sido diagnosticada y tratada con bastante anterioridad por otros colegas, aunque el caso no había sido reportado en nuestra literatura, probablemente por haber sido adquirida esta dermatosis en Nicaragua.

La Blastomicosis Suramericana, conocida también con los nombres de granuloma paracoccidioideo, Enfermedad de Lutz y Enfermedad de Lutz-Almeida-Esplendore, es una afección granulomatosa crónica de las mucosas de la boca y de la piel, ganglios linfáticos y órganos internos.

Geográficamente, parece estar confinada a Sur América, con las excepciones de Costa Rica y México (5-14-15). En América del Sur predomina en Brasil y Argentina y sólo en Chile no se ha descrito (8). Entre nosotros sólo se han reportado anteriormente tres casos de este padecimiento (10-11-16), todos fallecidos.

El agente etiológico es conocido con el nombre de *Blastomyces brasiliensis* por los autores norteamericanos y con el de *Paracoccidioides brasiliensis* por la escuela suramericana. Ha sido confundido tanto con el *Blastomyces dermatitidis* como con el *Coccidioides immitis* (2). En su forma de levadura aparece en tejidos, exudados y esputos como células de alrededor de 30 micras de diámetro, redondas, de pared gruesa y doble, con múltiples yemas externas, de tamaños muy variables (14-15); esta gemación múltiple es la que asegura

---

\* Sanatorio Carlos Durán.

\*\* Departamento de Patología, Hospital San Juan de Dios.

el diagnóstico y permite diferenciarlo del *B. dermatitidis*, causante de la Blastomicosis norteamericana. En los medios de cultivo de Sabouraud, agar-glucosa-sangre, Petragnani, Petrik y agar-sangre-glucosa-cistina (de Francis), el crecimiento a 37 grados C. es muy lento y da lugar a colonias compuestas de la misma clase de células que se encuentran al examen directo del pus o esputo; pueden hallarse ambas formas: simple y de gemación múltiple. En medio de Sabouraud las colonias desarrollan lentamente a la temperatura de la habitación; alcanzan 1 a 2 cms. de diámetro después de dos a tres semanas de incubación; pueden estar cubiertas por un micelio blanco o pueden ser irregulares, cerebriformes. Microscópicamente el micelio consta de hifas, con numerosas clamidosporas, abultamientos no característicos y células cortas, anchas, de pared gruesa. Un subcultivo de esta fase filamentosa puede revertir a la forma de levadura si se incuba a 37° C. La forma de levadura, cuando joven, puede presentar inicialmente una sola gemación y confundirse con el *B. dermatitidis*; posteriormente puede presentar criptosporulación y confundirse con el *C. immitis*. Los cientos de casos reportados en el Brasil indicarían que la enfermedad sería endémica y que el hongo podría existir en el suelo o en algún vegetal (15-5). Las infecciones primarias de la unión mucocutánea anal, consecutivas al uso de hojas vegetales para la limpieza, podrían indicar la existencia del hongo en tales materiales. El *P. brasiliensis* no ha sido aún aislado del suelo ni de substratos naturales; tampoco se han observado infecciones espontáneas en animales.

La blastomicosis suramericana suele clasificarse en: muco-cutánea, linfática, visceral y de tipo mixto (15). En la infección muco-cutánea el hongo penetra por la boca y causa lesiones ulcerosas en las amígdalas, lengua, mejillas, encías y paladar. Las lesiones cutáneas alrededor de la boca y en la nariz suelen ser secundarias a lesiones papilomatosas vegetantes diseminadas en la mucosa bucal y recuerdan al pian y a la leishmaniasis muco-cutánea. El tipo linfático afecta los ganglios del cuello, que pueden infectarse por extensión de las lesiones bucales, pero también en ausencia de ellas. La diseminación linfática da lugar a ganglios duros, dolorosos, que se adhieren a la piel, se reblandecen y acaban por ulcerarse. La linfadenopatía masiva de los ganglios mesentéricos puede confundirse con la enfermedad de Hodgking o con un tumor, particularmente en su localización íleo-cecal. Las infecciones viscerales se diseminan ampliamente, con participación del bazo, hígado, páncreas, riñones e intestino; en este último órgano se pueden hallar lesiones ulcerosas que se aprecian mejor a nivel del tejido linfático de la región íleo-cecal (3); la pared del intestino puede engrosarse notoriamente; las lesiones intestinales pueden semejar a las de la tuberculosis. Por vía hematógena también son invadidos los pulmones y el cerebro; también se han reportado lesiones en el cerebelo (13). Las infecciones mixtas incluyen diversas combinaciones de los tipos descritos.

Existe diversidad de criterios sobre el orden cronológico de aparición de las lesiones pulmonares. Para Seabury (14), aparentemente, el granuloma paracoccidioideo pulmonar ocurre raramente como enfermedad primaria, pero es común la complicación de los pulmones en forma secundaria, hallándose de un 72 a un 80% de lesiones pulmonares atribuidas al *P. brasiliensis*, cuando se halla este hongo. En cambio, González Ochoa y Domínguez Soto (5) sostienen que las lesiones pulmonares anteceden a las muco-cutáneas. Flavio L. Niño (9) opina que las lesiones cutáneo-mucosas presentan en forma constante

lesiones pulmonares, en contraposición de los casos con predominio de lesiones vicerales, en los que el compromiso pulmonar es mínimo o no existe.

Greer (6) describe las alteraciones patológicas por *P. brasiliensis* en los órganos torácicos así:

- 1.—Lesiones extensas de ganglios hiliares y mediastínicos.
- 2.—Lesiones frecuentes: abscesos localizados y pequeños; alteraciones bronquiales e infiltración pulmonar, miliar, localizada o difusa.
- 3.—Lesiones moderadas: pleuritis y fibrosis parenquimatosa.
- 4.—Lesiones raras: lesión alveolar; atelectasia; bronquiectasia; broncoestenosis; enfisema; empiema pleural; fibrosis pleural; trombosis secundaria de las arterias pulmonares y lesiones en miocardio o pericardio.
- 5.—No se han reportado lesiones en endocardio ni en arterias coronarias y la calcificación parenquimatosa no se presenta o es rara.

El aspecto histológico de las lesiones del granuloma paracoccidioideo es sumamente similar al de la blastomicosis norteamericana (1). Las lesiones de la boca tienen una mayor tendencia a presentar contaminación superficial secundaria que las de cualquier otra mucosa. Las células fúngicas son casi siempre abundantes y se pueden encontrar libres o en el interior de células gigantes, que pueden ser muy frecuentes. Las lesiones viscerales no son patognomónicas, a menos que se encuentren los organismos causales. Parecen tener gran tendencia a la fibrosis y menor tendencia a la esporulación que la que se aprecia en la blastomicosis norteamericana.

El paciente con micosis pulmonar no presenta sintomatología respiratoria característica; generalmente presenta tos con expectoración mucosa o mucopurulenta, hemoptoica en ocasiones, disnea de esfuerzo y, a veces, dolor torácico de tipo pleurítico. Radiológicamente, hay predominio de sombras nodulares o miliars, diseminadas en ambos campos pulmonares, unas con aspecto exudativo y otras productivo, y aumento de densidad de la trama, especialmente en los hilios (9). Todos los autores están de acuerdo en la semejanza con imágenes tuberculosas. El diagnóstico se sospecha por la concomitancia de la sintomatología respiratoria y el cuadro radiológico con las lesiones muco-cutáneas y linfáticas, y se confirma por el hallazgo del agente etiológico en los exámenes de laboratorio.

La CROMOMICOSIS es llamada también Dermatitis Verrucosa y Cromoblastomicosis, término este último que, aunque muy conocido y empleado, es erróneo e inadecuado, ya que el agente causal no se reproduce por blastosporas. El término Cromomicosis se debe al color café característico del agente etiológico en los tejidos no teñidos.

Es producido más comúnmente por la *Phialophora verrucosa*, el *Hormodendrum compactum* o el *Hormodendrum pedrosoi*.

Costa Rica ocupa el tercer lugar entre los países en los que se ha encontrado la enfermedad, presentando mayor número de casos únicamente Cuba y Brasil (12).

En términos generales, afecta las regiones descubiertas más expuestas, electivamente los miembros, de preferencia los inferiores. Es asimétrica. Se inicia como una pequeña pápula rojo-violácea, de crecimiento excéntrico lento, que llega a constituir una placa más o menos bien delimitada, papilomatosa o verrucosa. Después de meses, por propagación linfática, aparecen nuevas lesiones de evolución semejante a la inicial. Bien establecida la dermatosis, queda formada por masas prominentes semejantes a colifores; pueden ulcerarse en algunos sitios y en las grietas de las verrucosidades se llegan a observar minúsculos abscesos. Por la fibrosis profunda y bloqueo de los linfáticos puede producirse elefantiasis. El proceso patológico avanza muy lentamente, necesi-tándose a menudo varios años para invadir todo un miembro. En general, las lesiones son indoloras, a menos que se produzca infección secundaria.

De acuerdo con el aspecto dermatológico, se ha dividido en dos grandes grupos: a) Forma verrucosa, que es seca e hiperqueratósica; y b) Forma vegetante, que es papilomatosa y húmeda (12).

El diagnóstico lo confirma el laboratorio. La observación directa al microscopio de las escamas, costras o exudados, entre porta y cubre-objetos, con una gota de hidróxido de potasio al 10% y calentados ligeramente, permite ver los "cuerpos" de color café, septados, redondeados, de pared más oscura, que se conocen con el nombre de Talos Fumagoides o Esclerotes de Medlar. En los cortes histopatológicos también se encuentran las células típicas del hongo, habitualmente en la dermis, pero también en la epidermis hiperplásica, dentro de micro-abscesos o de células gigantes. La naturaleza verrucosa de la enfermedad se puede explicar por la marcada hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Los cambios más profundos aparecen a nivel de la dermis, que muestra infiltración intensa de células inflamatorias, a menudo de aspecto granulomatoso. El desarrollo de tubérculos en la piel es un evento común. Puede haber mucha fibrosis. Los micro-abscesos intraepidérmicos, más frecuentes en las fases tardías, pueden también hallarse al comienzo de la enfermedad. El cuadro histológico puede simular el de un carcinoma, el de una tuberculosis o el de una blastomycosis.

En el tratamiento de la Cromomycosis se ha empleado el yoduro de potasio y el calciferol a dosis masivas; cuando existe infección secundaria se emplean los sulfamidados. En general, la respuesta es deficiente.

#### ESTUDIO DEL CASO

(Historia clínica hecha el 23 de Febrero de 1962)

R. S. S.: paciente de 34 años, soltero, costarricense, de raza blanca, nacido en Liberia, Guanacaste, residente en San José desde hace muchos años, con antecedentes de residencia en Nicaragua hace alrededor de 30 años, época en que se inició su Cromomycosis; ingresó al Sanatorio Durán en estudio por tuberculosis pulmonar. Desde hace 16 años se halla incapacitado para trabajar por su dermatosis.

Hace alrededor de 30 años presentó eritema pruriginoso interdigital y en el dorso del pie, seguido de la aparición de pápulas rojo-violáceas en los mismos sitios, que evolucionaron a proliferaciones verrucosas, que se fueron extendiendo lentamente al resto del miembro inferior derecho y que posteriormente

fueron diagnosticadas como cromomicosis. También fue perdiendo progresivamente la acción de los músculos flexores de la pierna sobre el muslo, por lo que hace alrededor de tres años se intentó un injerto de tendones que resultó infructuoso y dejó anquilosis de la rodilla que fija la articulación en un ángulo de 90 grados.

Hace alrededor de seis meses tuvo cuadro gripal severo, después del cual continuó presentando tos persistente con expectoración muco-purulenta abundante. Desde hace alrededor de dos meses a raíz de una extracción molar, comenzó a presentar ulceración del velo del paladar de crecimiento progresivo, hasta alcanzar su tamaño actual. Hace alrededor de una semana notó que la expectoración era hemoptoica y acudió al Dispensario Central Anti-tuberculoso de San José, donde se ordenó su internamiento en el Sanatorio Durán.

A su ingreso al Sanatorio se encuentra en buenas condiciones generales. Con bastante tos con expectoración hemotoica; disnea de medianos esfuerzos; lumbalgia; cefalea frecuente y febrículas. Con anorexia y constipación; crisis ocasionales de dolor abdominal difuso de tipo cólico, seguidas de deposiciones mucosas con pujo y tenesmo.

*Examen físico:* paciente normolíneo, ambulante, en buen estado nutricional. El pulso oscila entre 90 y 120 por minuto y es rítmico y lleno. La frecuencia respiratoria es de 22 por minuto. La temperatura oscila entre 36.5 y 38 grados C.

En el velo del paladar presenta una formación granulomatosa, (Fig. 2) de color rojizo-amarillento, localizada en la mitad izquierda del paladar óseo y todo el paladar blando, la cara interna de la mejilla izquierda, los pilares y la úvula, que se halla en parte ulcerada y con botonamiento carnoso. Las molares vecinas presentan aspecto morulado. Faltan numerosas piezas dentarias y las que quedan se hallan en muy mal estado. El aliento tiene un olor aromático, desagradable, que recuerda ligeramente al de las lesiones del miembro inferior cuando se hallan limpias.

En la región submaxilar izquierda (Fig. 1) hay un nódulo duro, ligeramente doloroso, del tamaño de una aceituna y fijo a los planos vecinos. Por debajo y detrás de él hay otro nódulo con características similares, del tamaño de un frijol.

En el hemitórax izquierdo, en la región omo-vertebral y a nivel del ángulo inferior de la escápula, se aprecia soplo tubario y aumento de las vibraciones vocales. En los demás sitios de ambos pulmones no se encuentran datos patológicos.

Los tonos cardíacos son rítmicos y bien timbrados, sin ruidos patológicos agregados.

El abdomen es depresible y sin masas palpables; ligeramente doloroso a la palpación profunda en hipocondrio derecho. Las áreas hepática y esplénica se hallan dentro de sus límites normales.

En el miembro inferior derecho hay numerosas lesiones verrucosas, alargadas, en parte ulceradas y en parte cubiertas de costra, mal olientes, de forma irregular. En el pié (Fig. 4) las lesiones son vegetantes, más húmedas y

sangran fácilmente. En las partes del miembro sin lesiones activas, la piel es atrófica y acrómica. El límite de las lesiones es nítido en la unión del muslo con la cadera. Si las lesiones no se mantienen muy limpias, hay en ellas un dolor lancinante, que se alivia con la limpieza. La rodilla se halla anquilosada y las masas musculares atróficas (Fig. 3).

Hay micro-poli-adenia inguinal bilateral.

Los demás aparatos se hallan normales al examen físico.

*Exámenes de laboratorio:* Se practicaron hemogramas con fechas 21 de febrero, 6 de marzo y 25 de marzo, de 1962, que mostraron inicialmente ligera anemia y una leucocitosis moderada, que se acentuó en el segundo examen, con ligera eosinofilia y monocitosis; posteriormente el hemograma tendió a normalizarse, quedando sólo una linfocitosis relativa. La eosinofilia la atribuimos al parasitismo intestinal concomitante.

En las heces se hallaron abundantes larvas de *Strongiloides stercoralis*, y quistes de *Giardia lamblia* y de *Endamoeba coli*.

La reacción a la tuberculina fue de 10 mm. a 1 unidad internacional.

Las reacciones a la Histoplasmina y a la Coccidioidina dieron resultados dudosos.

La eritrosedimentación, por el método de Cuttler, fue de 24 mm. por hora al ingreso del paciente y de 5 mm. hora a su salida.

Se buscó bacilo de Koch en seis exámenes de esputo y diez de jugo gástrico, con resultados negativos. Los cultivos de todas estas muestras fueron negativos, con la sola excepción de uno de los primeros cultivos, de fecha 21 de febrero, en el que creció una sola colonia de características similares a las del *M. tuberculosis* e integrada por bacilos ácido-alcohol- resistentes.

Los exámenes de esputo en fresco, para investigación de hongos, mostraron gran cantidad de células redondas con pared constituida por una doble membrana y con múltiples gemaciones (Fig. 7). Además, se hallaron espirales de Curshman. Diagnóstico: Blastomycosis suramericana. El número de estas células de *P. brasiliensis* en el esputo comenzó a disminuir en marzo y no se hallaron más a partir de abril de 1962.

En el material purulento obtenido por punción de un ganglio sub-maxilar se encontraron en fresco abundantes formas de *P. brasiliensis*.

La inoculación de esputo y de material purulento al conejo fueron negativas.

En los cultivos de material purulento en el medio de Lowenstein-Jensen, a 37 grados C., se obtuvo a los 30 días el crecimiento de una colonia de aspecto cerebriforme, de color blanco. El examen microscópico de este material reveló la presencia de elementos redondos de doble contorno, con múltiples pequeñas gemaciones en la superficie. Con este material se hicieron nuvas siembras en medio de Sabouraud y, al cabo de tres semanas a la temperatura ambiente se obtuvo el crecimiento de una colonia de aspecto peloso, con micelio aéreo blanquecino.

Los informes de Anatomía Patológica fueron los siguientes:

I.—Origen de la pieza: molares superiores.

Estudio histológico: Piezas dentarias en cuya cavidad pulpar se observa tejido fibroso muy vascularizado, con infiltración inflamatoria crónica y con numerosos organismos esféricos cuyo protoplasma no se tiñe o es débilmente eosinofílico; algunos muestran doble membrana y en otros se observan esférulas muy pequeñas en su periferia (Figs. 9 y 10).

Diagnóstico: Blastomycosis Suramericana.

II.—Origen de la pieza: Paladar.

Estudio histológico: Tejido fibroso revestido en parte por epitelio epidermoide. Muestra intensa infiltración inflamatoria crónica con numerosas células gigantes multinucleadas y con numerosos organismos esféricos cuyo protoplasma se tiñe débilmente con la eosina y es positivo a la reacción de PAS. Hay también esférulas mucho más pequeñas, también PAS positivas (Fig. 11).

Diagnóstico: Blastomycosis suramericana.

III.—Origen de la pieza: ganglio submaxilar: 3 fragmentos disgregados de 2 a 3 cm.

Examen histológico: Tejido fibroadiposo en cuyo espesor hay infiltración de células mononucleares, histiocitos y células multinucleadas. Hay también esferas eosinófilas hasta de 20 micras con múltiples gemas (Fig. 8).

Diagnóstico: Blastomycosis suramericana.

IV.—Origen de la pieza: piel del pié derecho (cuña de 7 mm.).

Examen Histológico: Piel con hiperqueratosis, acantosis, algunos abscesos intrapidérmicos y moderada inflamación crónica del corion. En las zonas de inflamación crónica se observan algunos organismos esféricos de color café, algunos de los cuales aparecen septados.

Diagnóstico: Cromomycosis.

Con base en radiografías póstero-anterior, oblicuas y laterales de 24 de enero y 6 de marzo, se hizo el siguiente reporte:

Tórax óseo: ligera retracción de la serie costal derecha. Hemidiagramas de perfiles ligeramente irregulares, angulados, moderadamente más elevado el derecho, con seno costofrénico derecho obliterado y velado el izquierdo.

Mediastino ligeramente retraído hacia la derecha en toda su extensión.

Campos pulmonares: sombras densas, mal delimitadas, de predominio exudativo-nodular, diseminadas en todos los campos, predominantemente en los lóbulos inferiores, dejando entre sí numerosas zonas de menor densidad, especialmente en el pulmón derecho, donde hay una imagen anular de 1 cm. de diámetro, a nivel del extremo anterior de la sexta costilla (Fig. 5).

*Tratamiento:* Durante todo el tiempo que permaneció internado en el Sanatorio Durán recibió 4.5 gms. diarios de Sulfadiazina, fraccionados en tres tomas, con 8 horas de intervalo entre sí, y solución saturada de yoduro de potasio, que se inició a la dosis de 10 gotas diarias y se aumentó luego a razón de una gota por día, hasta llegar a cien gotas diarias. Se recomendó al paciente continuar su tratamiento y control con nosotros, durante varios meses después de su salida. El yoduro de potasio se administró disuelto en leche. En general, la medicación fue bien tolerada.

*Evolución:* Durante las tres primeras semanas de tratamiento se notó más bien una acentuación de la sintomatología respiratoria, que posteriormente comenzó a disminuir, para desaparecer totalmente a mediados de abril de 1962. Las lesiones de la boca evolucionaron lentamente hacia la desaparición, quedando sólo un ligero enrojecimiento del velo del paladar. Las adenopatías submaxilares inicialmente se endurecieron y posteriormente comenzaron a disminuir de tamaño, hasta desaparecer. El estado general mejoró notoriamente, desaparecieron las febrículas y aumentó 7.5 Kg. de peso durante su internamiento. Radiológicamente se observó una regresión bastante satisfactoria de las lesiones exudativas, que dejó como secuela fibrosis muy abundante, predominantemente en el pulmón izquierdo (Fig. 6).

Respecto a la evolución de la cromomicosis, también fue satisfactoria; las lesiones secaron, disminuyeron de tamaño y altura y cerraron las ulceraciones, el dolor desapareció por completo y el olor disminuyó notoriamente.

El paciente abandonó el Sanatorio el 29 de julio de 1962, de alta, para continuar su control y tratamiento ambulatorio, después de haberse descartado la probabilidad de una tuberculosis pulmonar concomitante, posibilidad cuya investigación exhaustiva retardó el alta.

#### C O M E N T A R I O S

El mayor interés que reviste el caso descrito radica en la coexistencia de dos micosis de gran extensión (cromomicosis y blastomicosis suramericana) en un mismo paciente, con comprobación clínica, radiológica, micológica y anatomopatológica de ambos procesos. La concomitancia de ambos padecimientos no la hemos encontrado aún descrita en la literatura consultada, y creemos que es la primera vez que se presenta en Costa Rica.

También consideramos de extraordinaria importancia el hallazgo de lesiones por *P. brasiliensis* en la pulpa dentaria, que tampoco hemos encontrado reportada.

En nuestro caso, las lesiones paracoccidioidomycóticas fueron idénticas a las de los casos clasificados como mixtos. Creemos que los trastornos digestivos los causó el parasitismo intestinal concomitante y no la blastomicosis. En cuanto a la cromomicosis, la lesión presentó inicialmente la forma vegetante y, con el tratamiento, evolucionó hasta la forma verrucosa.

Queremos llamar la atención sobre la similitud radiológica entre los procesos pulmonares causados por el *P. brasiliensis* y las formas exudativas difusas, muy graves, de tuberculosis pulmonar. En nuestro caso, esta similitud

clínica y radiológica y el hallazgo accidental durante el período de internamiento de una colonia de *Mycobacterium* en uno de los cultivos, nos obligó a hacer un estudio exhaustivo para descartar la posibilidad de una tuberculosis pulmonar concomitante con la micosis de estos órganos.

Finalmente, queremos insistir en la evolución satisfactoria de ambas micosis con el tratamiento con sulfamidados y yoduros asociados, ya que creemos que, por la respuesta terapéutica favorable, debe insistirse en la investigación micológica ante la presencia de lesiones pulmonares tan amplias y exudativas, por existir la posibilidad de que la blastomicosis suramericana sea más frecuente entre nosotros que lo que estamos acostumbrados a saber y porque su diagnóstico en realidad no es difícil cuando se piensa en él. Además, no debemos olvidar que las infecciones micóticas están aumentando numéricamente en importancia, hasta haber alcanzado actualmente en Estados Unidos el cuarto lugar como causa de muerte por infección, sólo después de los estafilococos, virus y bacilos gram negativos (4-7).

#### R E S U M E N

Se presenta el caso de un varón de 54 años de edad, con lesiones amplias de cromomicosis en el miembro inferior derecho, con 30 años de evolución y lesiones recientes por *P. brasiliensis* en la mucosa oral, tejido linfoide y pulmones. También se demostró la existencia de lesiones blastomicóticas en la pulpa dentaria.

Las lesiones causadas por el *P. brasiliensis* fueron clínica y radiológicamente idénticas a las descritas en los casos clasificados como mixtos.

Las manifestaciones cromomicóticas presentaron inicialmente una forma vegetante y evolucionaron hacia una forma verrucosa seca.

El diagnóstico se confirmó con el hallazgo y cultivo de los agentes etiológicos, por medio de laboratorio y de biopsias.

Se administró un tratamiento a base de yoduro de potasio y sulfadiazina, con evolución clínica, radiológica y de laboratorio muy satisfactoria para la blastomicosis satisfactoria para la cromomicosis.

Se hace énfasis en la investigación micológica en casos de lesiones pulmonares tan amplias y exudativas, en vista de la respuesta terapéutica tan satisfactoria.

#### S U M M A R Y

We describe the case of a 54 year old white male who presented extense chromomycotic lesions of 30 years duration on the lower right extremity as well as recent lesions due to *Paracoccidioides brasiliensis* in the oral mucosa, lymph nodes and lungs. We also found blastomycotic lesions in the dental pulp.

Lesions due to *P. brasiliensis* appeared to be identical to those described in cases known as mixed.

Chromomycotic lesions were initially vegetant and later on they became dry and verrucous.

Daignosis was confirmed by laboratory methods and by biopsy, which revealed the presence of the fungi.

Treatment consisted of Potasium Iodide and Sulfadiazine, which gave a very satisfactory response in the lesions due to South-American blastomycosis, and less satisfactory in the chromomycotic lesions.

In view of the excellent therapeutic results observed in this case, we emphasize to carry out mycological research whenever pulmonary lesions as extensive and exudative as the oneshere described are found.

### BIBLIOGRAFIA

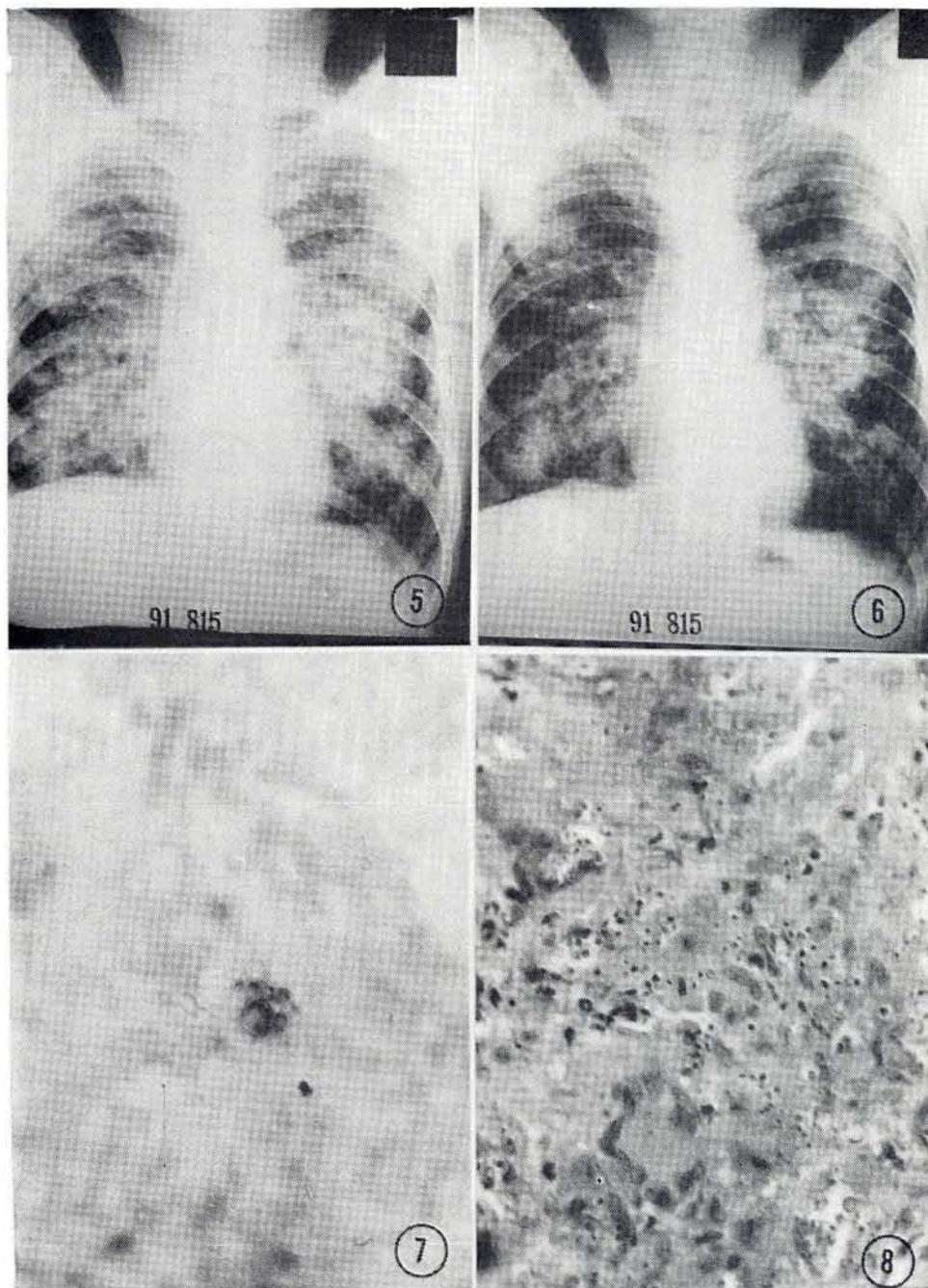
- 1.—ASH, J. E. AND SOPHIE SPITZ.  
Pathology of tropical diseases. An atlas. X. 350 pp.
- 2.—BAKER, R. D.  
En "Anderson W. A. D. Pathology". IV ed. 1389 pp. The C. V. Mosby C°. St. Louis. 1961.
- 3.—CONANT, N. F.  
Manual of clinical mycology. II Ed. - 456 pp. W. B. Saunders C° Phil. 1954.
- 4.—CHICK, E. W.  
Pulmonary fungal infections simulating and misdiagnosed as other diseases. Am. Rev. of Resp. Dis. Vol. 85. N° 5. Pág. 702-707, May 1962.
- 5.—GONZÁLEZ OCHOA A.; LUCIANO DOMÍNGUEZ S.  
Blastomycosis suramericana. Casos mexicanos. Rev. del Ins. de Sal. y Enf. Trop. Tomo XVIII-N°3. Pág. 97-106. Set. 1957.
- 6.—GREER, A. E.  
Las secuelas de las micosis pulmonares. En "Clínica cardiopulmonar" (patrocinado por el American College of Chest Physicians). Editorial Científico-Médica. Barcelona, 1958. Pág. 435.
- 7.—KINNEY, TH. D.  
Basic contributions to medicine by research in pathology. JAMA. Vol. 79. N° 4. Pág. 264-268. Enero 1962.
- 8.—NIÑO, F. L.  
Frecuencia de localizaciones pulmonares en *Paracoccidioidomycosis*. Archivos de V Congreso Interamericano de Microbiología. Río de Janeiro. 17 a 24 de agosto de 1950. Pág. 11.
- 9.—NIÑO, F. L.  
La paracoccidioidomycosis en la República Argentina. Archivo de V Congreso Interamericano de Microbiología. Río de Janeiro. 17 a 24 de agosto de 1950. Pág. 95.
- 10.—PEÑA CHAVARRÍA A.; WERNER ROTTER.  
Micosis en Costa Rica. Memorias del II Congreso Médico Centroamericano. San José, C. R. 1934 - Pág. 196.
- 11.—PEÑA CHAVARRÍA A.; MANUEL AGUILAR B.; MARCIAL FALLAS D.; ARNOLDO CASTRO J.  
Apuntes sobre un nuevo caso de granuloma paracoccidioides en Costa Rica. Revista Médica de Costa Rica. N° 179. Tomo VII. 1949. Pág. 369.

- 12.—ROMERO A.; ALFONSO TREJOS W.  
La cromoblastomycosis en Costa Rica. Rev. Biol. Trop. 1(2):95-115. 1953.
- 13.—SAMMARTINO, R.  
Citado en el boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Vol. 28; N° 10. Pág. 1062. Oct. 1949. Original en Arch. Soc. Arg. Anat. Norm. y Pat., 360, Dbre. 1947.
- 14.—SEABURRY, J. M.  
Mycosis Pulmonares. En "Enfermedades de los pulmones", dirigido por Roscoe E. Pullen. Editorial JIMS. Barcelona. 1958. Pág. 392-437.
- 15.—SMITH, D. T.; NORMAN F. CONANT.  
En "Bacteriología de Zinsser", Uteha. México. Pág. 973. 1960.
- 16.—TREJOS WILLYS, A.; ARTURO ROMERO.  
Contribución al estudio de las blastomycosis en Costa Rica. Rev. Bio. Trop. 1(1):63-81. 1953.

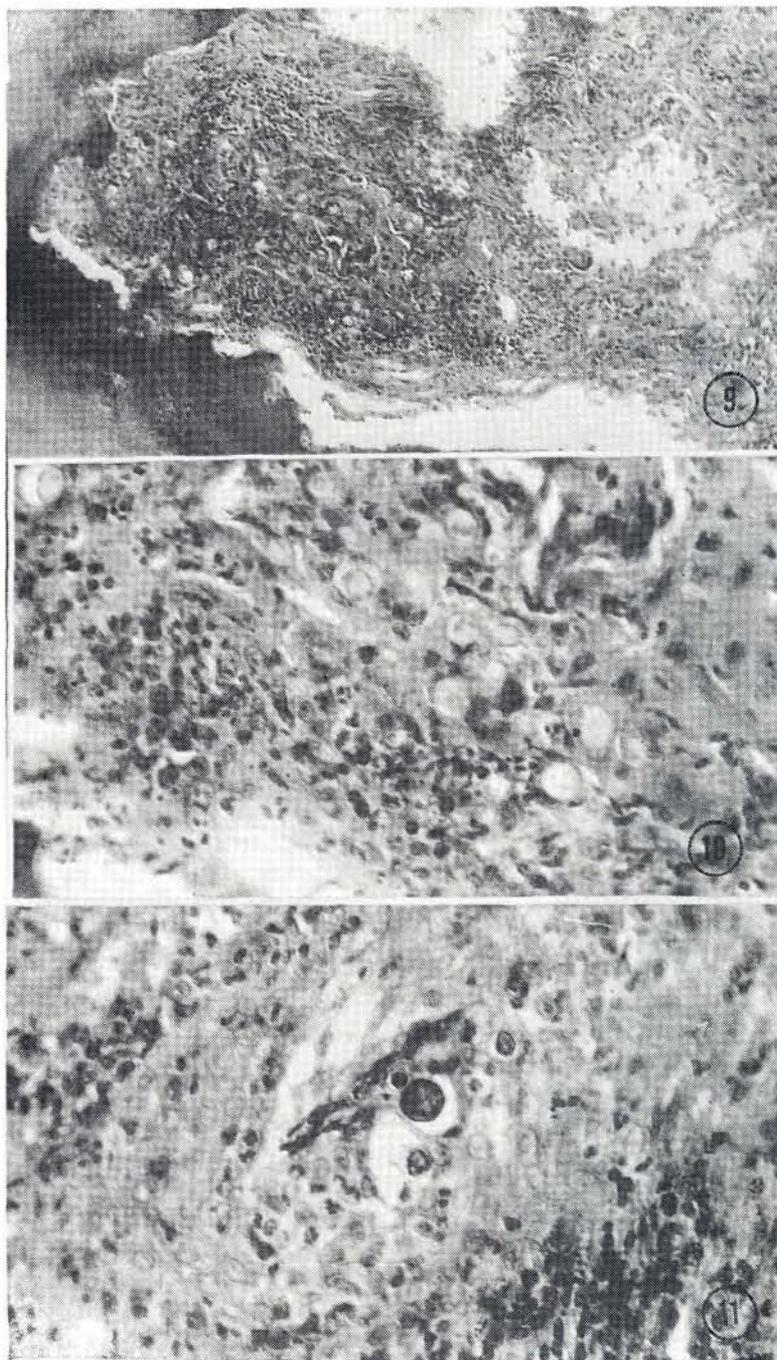
- Fig. 1.—Nódulos de la región submaxilar izquierda. Nótese el tamaño importante de los mismos; a pesar de su apariencia blanda, eran de una consistencia dura.
- Fig. 2.—Reacción granulomatosa del velo del paladar. Nótese el interesamiento de las molares vecinas, las cuales tienen un aspecto morulado.
- Fig. 3.—Anquilosis de la rodilla producida por el proceso cromomictico de vieja data; obsérvese el aspecto liso de la piel en las zonas donde el proceso ha curado completamente.
- Fig. 4.—Fotografía del mismo pie derecho en la que se puede apreciar el aspecto vegetante de las lesiones.



- Fig. 5.—Radiografía P. A. del 2 de marzo de 1962, que muestra gran cantidad de sombras de predominio exudativo nodular en todos los campos.
- Fig. 6.—Radiografía P. A. del 25 de junio que muestra endurecimiento de las lesiones y disminución de la extensión de las mismas. Persiste abundante fibrosis residual, predominantemente en el campo medio del pulmón izquierdo.
- Fig. 7.—Fotomicrografía de un frotis de esputo coloreado por el método de PAS. Nótese la presencia de las células con múltiples gemaciones.
- Fig. 8.—Corte de un pedazo de material obtenido al abrirse uno de los nódulos de la región submaxilar izquierda; obsérvese la gran cantidad de pequeñas esporas presentes en todo el campo microscópico.



- Fig. 9.—Corte de una de las piezas dentarias extraídas. Hacia la izquierda, obsérvese una parte de la dentina rodeando a la cavidad pulpar, en la cual se puede ver la intensidad del proceso inflamatorio.
- Fig. 10.—Detalle de la figura anterior en el que se puede observar la típica morfología del hongo.
- Fig. 11.—Paladar: también en la biopsia de velo del paladar fue posible la identificación de las típicas formas de *P. brasiliensis*.



## MEDICINA ANATOMOCLINICA

Sesión N° 596, 12 de enero de 1963. Caso N° 18.021.

Relator: Dr. F. Suárez Loaiza.

Patólogo: Dr. S. Mekbel.

V. F. R. Edad 39 años, L. de Nacimiento: San José.

*Consulta Externa de Medicina:* Una nota de dicha consulta del 31 de agosto del 62 dice: "Inicia su padecimiento hace doce días con dolor epigástrico irradiado a hipocondrio izquierdo, de regular intensidad, tipo ardoroso, post-prandial (más o menos una hora después de alimentos), que disminuye con "remedios caseros". Repulsión a ingestas grasas. Pirosis desde hace más de un mes, anorexia, pérdida de peso moderada".

La exploración realizada en ese entonces fue negativa excepto discreto dolor a la palpación en epigastrio.

Una nota de evolución de un mes más tarde, relata mejoría con tintura de belladona y alcalinos y añade la presencia de vómito escaso que alivió la epigastralgia.

Internamiento: Salón Peralta (22 de octubre de 1962). Antecedentes hereditarios y familiares: Sin importancia para el padecimiento actual.

Antecedentes personales no patológicos: Sin importancia para el padecimiento actual.

Antecedentes personales patológicos: Presenta desde su nacimiento el miembro superior izquierdo incompleto (falta el antebrazo). Resto sin importancia para su padecimiento actual.

*Padecimiento actual y evolución:* Se inicia su padecimiento el 18 de agosto de 1962, estando previamente bien de salud, con dolor epigástrico poco intenso, sin irradiaciones, de duración aproximada de 15 minutos, que se presentaba sin causa aparente. Por esta sintomatología acude a la consulta externa de este hospital, en donde le prescriben tintura de belladona y alcalinos, con lo cual sus molestias ceden. Así permanece por mes y medio aproximadamente, para presentar el 14 de octubre del mismo año pesantez abdominal dolorosa. Además se presenta anorexia no selectiva y en ocasiones vómitos escasos en relación con pequeñas ingestas. Así mismo, sed intensa y diaforesis nocturna. Niega hematemesis o melena. Ha existido pérdida de peso no cuantificada, desde el inicio de su padecimiento.

*Interrogatorio por aparatos y sistemas:* Digestivo: además de lo anotado en el padecimiento actual, paladar amargo. Respiratorio-Cardiovascular y Nervioso: negativos. Génito-urinario: VI gesta. IV Para. 11 Abortos. Fecha última regla 20 oct. de 62. Fecha último parto hace 11 años. No flujos.

*Exploración física:* Paciente del sexo femenino, de edad aparente mayor a la que dice tener, pálida. Posición libremente escogida. Constitución adelgazada. Presenta el miembro superior izquierdo incompleto. Adaptada al medio. Ojos: conjuntivas pálidas. Reflejos y movimientos oculares normales. Boca: dientes en mal estado higiénico y de conservación. Amígdalas discretamente hipertróficas. Cuello: aumento discreto de la glándula tiroides, con nódulo medio, indoloro y algo aumentado de consistencia. En región supraclavicular izquierda se palpa adenopatía solitaria, indolora y pequeña. No hay adenopatías axilares. Corazón: revoluciones cardíacas rítmicas. No soplos. T. A. 120/70. Pulmones: disminución de vibraciones vocales en parte inferior de hemitórax derecho, en esta región hay matidez y desaparición del murmullo vesicular. Asimismo, existe egofonía. En supraescapular izquierda, escasos estertores subcrepitantes. Abdomen: enorme masa que abarca hipocondrios y epigastrio, a cuatro traveses de dedo del reborde costal izquierdo y a dos traveses del reborde costal derecho; dura, regular, indolora. Miembros: falta el antebrazo izquierdo. Edema podal +. (Dr. Suárez Loaiza).

*Exploración ginecológica* (Dr. Mora) Vagina de múltipara. Cistocele de + a ++. En anexo izquierdo se palpa tumoración sensible, de consistencia fibrosa, de tamaño aproximado a un huevo de gallina, irregular e íntimamente adherida al útero.

*Laboratorio y gabinete:* Exámenes de heces, orina, V.D.R.L. y química sanguínea (N. ureico - creatinina y glicemia) dentro de límites normales. Hemograma: Hemoglobina 12,1 grs. %. Hcto. 37 cc %. Leucocitos 12.120/mm<sup>3</sup>. Basófilos 0. Mielocitos 0. Metamielocitos 0. Banda 0. Segmentados 84. Linfocitos 13. Monocitos 3. Protrombina; 90%. Colesterol total: 113 mgs. %. Hanger: ++. Timol: negativo. Bilirrubina total: 0.4 mgs. %. SGPT: 37 u. Fosfatasa alcalina: 2 u.B. Fósforo inorgánico: 3.8 mgs. %. Líquido ascítico: proteínas 3.4 grs. %. Cultivo por Escherichia Coli. Líquido pleural: cultivo negativo por B. K.

Biopsias: Ganglio supraclavicular izquierdo: "Linfadenitis reticulohiperplásica". Biopsia hepática: "Esteatosis leve". Líquido pleural: "Compatible con linfosarcoma".

Estudios radiológicos: Rx. simple de abdomen: "opacidad en todo el hemidiafragma izquierdo". Rx. tórax: "Opacidad base derecha. Aspecto de condensación". Serie gastroduodenal: "Gran defecto de llenamiento a nivel de la curvatura mayor, cerca de región pilórica, con las características de lesión maligna".

*Evolución:* Llamó la atención la importante severidad del padecimiento, el cual desmejoró notablemente el estado general de la paciente y la llevó a la muerte en 17 días, a partir del internamiento.

*Comentario radiológico:* El estudio radiográfico del tubo digestivo alto (Fig. 2) muestra normalidad al paso de la papilla baritada en trayecto de esófago; estómago presenta una imagen de defecto de llenado de cara posterior y curvatura mayor con infiltración de ésta curvatura en antro que sugiere un linfosarcoma de evolución endogástrica. En favor de linfosarcoma esta la edad de la paciente el sitio y el defecto de llenado gástrico, así como su aspecto radiológico.

El estudio radiográfico del tórax, (Fig. 1) muestra: Una imagen de aumento de la densidad de pulmón derecho que corresponde a un derrame pleural, posiblemente metastásico. Pequeño infiltrado micronodular generalizado. (Dr. J. Fernández).

### COMENTARIO

En todo aborde diagnóstico debe ser indispensable, el adecuado estudio clínico y el orden de exposición del mismo. El caso que hoy presentamos contiene, a nuestro parecer, un aceptable estudio clínico y basados en él, ordenaremos nuestra exposición para llegar al diagnóstico.

1) *Caracteres de la paciente:* Paciente de sexo femenino, relativamente joven (39) años), que a la inspección representaba una edad mayor a la que decía tener. Esto por sí solo, nos da idea de que el padecimiento que sufría era lo suficientemente severo, como para deteriorar en forma importante, su estado general.

2) *Tipo de padecimiento:* En el estudio clínico de la enferma, nos impresionó la rápida evolución de su patología. Si observamos las notas tomadas en la Consulta Externa y adicionamos los datos de su internamiento, veremos que su enfermedad solo requirió 79 días aproximadamente para llevarla a la muerte y que sólo 71 días, a partir de la fecha de su internamiento, tuvimos como lapso de tiempo, para realizar los estudios diagnósticos. A esto podríamos añadir al desmejoramiento general, representante del ataque a diferentes órganos, como lo demostraremos posteriormente.

Por todo ello, vamos a concluir que su padecimiento era de tipo maligno.

3) *Sistema o aparato primariamente afectado:* Nuevamente viene en ayuda nuestra para dilucidar este capítulo, esa indispensable base para todo edificio diagnóstico, "La historia clínica". Ella nos revela que las primeras manifestaciones de la enfermedad fueron las de un síndrome dispéptico digestivo, término que engloba a todo trastorno digestivo que pueda acompañar a una enfermedad del tubo digestivo, a otra enfermedad visceral que por vía refleja lo altere, o a trastornos funcionales.

Tomando en cuenta las manifestaciones de dicha dispepsia (epigastralgias, hiperacidez con pirosis etc.) y su remisión con alcalinos e inhibidores de la secreción gástrica, vamos a suponer que en realidad lo que existía era una dispepsia gástrica, secundaria a un padecimiento maligno, probablemente primitivo de ese órgano.

4) *Ataque a otros órganos y sistemas:* Tanto la clínica como sus anexos, evidenciaron participación pulmonar, peritoneal y probablemente hepática.

a) *Manifestaciones pulmonares:* la exploración torácica reveló su síndrome de derrame pleural derecho, el cual fue comprobado por toracentesis y la radiología.

b) *Peritoneales:* La formación de ascitis en nuestro caso, probablemente representa una reacción inflamatoria peritoneal, ante la presencia de metástasis.

c) *Hepáticas:* aunque los estudios de laboratorio no revelaron la presencia de masa ocupante hepática (fosfatasa alcalina), ni alteración funcional (P. Hepáticas) es de creer, a pesar de la biopsia hepática, que un padecimiento

del tubo digestivo de la malignidad del que hoy discutimos, haya afectado en uno u otro momento, la víscera hepática.

Nosotros creemos que debe haber compromiso de otros territorios orgánicos, pero ante la imposibilidad de basarlos, lo dejamos como posibilidad.

5) *Etiología Probable:* Hasta este momento hemos concluido, que nuestra paciente era portadora de un padecimiento maligno del tubo digestivo y en este probablemente de estómago, que produjo metástasis a varios territorios.

Como es lógico suponer, vamos a analizar primeramente, el padecimiento maligno gástrico primario, más frecuente en nuestro país, el "Cáncer de estómago".

Su mayor frecuencia es entre los 50 y los 69 años, por lo que podríamos decir, que su frecuencia aumenta durante la edad madura. Aproximadamente el 50% de los Ca. Gástricos se presentan en el antro o canal pilórico; el 29% en la curvatura menor y el 8% en la curvatura mayor, como en nuestro caso. Puede manifestarse en algunos casos, por un síndrome semejante al ulceroso, sobre todo si la lesión interfiere el tono y la motilidad normal del estómago. El ganglio supraclavicular izquierdo (Virchow), se encuentra invadido en el 5% de los casos autopsiados.

Ya hemos señalado en varias ocasiones, la rápida evolución de nuestro caso, lo cual no sucede generalmente con los carcinomas gástricos bien diferenciados. Pero debemos recordar, que los tumores poco diferenciados, tienden a dar metástasis desde las primeras etapas de la enfermedad. Las metástasis del Ca. gástrico se difunden por vía linfática, peritoneal o sanguínea. Los ganglios linfáticos regionales son los primeros en ser invadidos, siguiéndole en frecuencia el epiplón, peritoneo, hígado, ganglios supraclaviculares izquierdos, recto, ovarios, pulmones etc.

Si recordamos que el examen ginecológico reveló una masa redondeada en el anexo izquierdo, podríamos pensar, si aceptamos como principal diagnóstico el de Ca. gástrico, que se produjeron metástasis a ovario, con la existencia de un probable tumor de Krukenberg.

A pesar de que el carcinoma gástrico es una buena posibilidad diagnóstica, tanto la biopsia del ganglio supraclavicular izquierdo, como el estudio del líquido pleural, fueron negativos por carcinoma, siendo el segundo compatible con linfosarcoma. Es por ello, que vamos a analizar esta entidad.

Los sarcomas gástricos pertenecen al grupo de tumores malignos del estómago diferentes al carcinoma. Todos los autores están de acuerdo en que la edad de presentación es de 10 años menor que la del carcinoma. Generalmente se distinguen dos grupos fundamentales: a) el que se origina de los tejidos linfoides y b) originados a expensas del músculo liso. El primer grupo comprende los sarcomas de células reticulares, los linfosarcomas difusos, el linfosarcoma folicular y los linfomas de folículos gigantes. El segundo grupo está compuesto por los leiomiomas, liposarcomas, fibrosarcomas, angiosarcomas y neurilemonas malignos.

Diamond ha clasificado los linfosarcomas, excluyendo el Hodgkin en:

a) Linfomas de folículos gigantes: en los que la célula característica es el linfocito adulto. Este invade generalmente ganglios linfáticos, bazo e hígado.

b) Linfosarcoma folicular: En este los linfocitos son algo mayores que los normales.

c) Linfosarcoma difuso: que se caracteriza por la presencia de linfocitos anormales e invade estómago, bazo, hígado, etc. A la vez se subdividen en: 1) linfosarcoma linfocítico (células pequeñas y maduras y - 2) linfosarcoma linfoblástico (células grandes e inmaduras).

d) Sarcomas de células reticulares; en el cual el tejido invadido es sustituido por células y fibrillas reticulares.

En relación con su frecuencia, Warren en Boston indica, en una revisión de 49 casos de linfomas del aparato digestivo, que 30 atacaban el estómago; 2 el duodeno; 5 el yeyuno; 3 el ileon; 2 el ciego y 7 el recto.

Pack señala que en el Hospital Memorial, entre los años de 1931 a 1975, fueron encontrados 62 casos de sarcoma gástrico primario, o sea el 3.7% de 1685 tumores malignos primarios de estómago.

En 1957 Jordan indica que una revisión de los anales de seis hospitales de Houston Texas, por un lapso de 15 años, se encontró 28 casos de sarcoma primario del estómago, lo cual comprendía el 3% de todas las neoplasias malignas del estómago. Los tipos histológicos más frecuentes fueron: Linfomas 60%, leiomiomas 20% y 20% restantes de diversos tipos.

En Costa Rica, en una reciente comunicación, los doctores Soto Pacheco y Fernández Soto, refieren dos casos de linfoma gástrico de 144 neoplasias gástricas operadas o biopsiadas en el Hospital del Seguro Social, en el transcurso de 10 años.

Es muy corriente que estos tumores den al principio un sintomatología ulcerosa, (como sucedió en nuestro caso), Mac Neer reportó que de 36 casos revisados, 12 presentaron un cuadro clásico de úlcera péptica.

Por la edad de nuestra paciente, por la evolución de su enfermedad, por los estudios histológicos y por la radiología, nosotros creemos que es esta la etiología del padecimiento que soportó nuestra paciente.

Finalmente cabe añadir que al no poseer datos adecuados de la tumoración tiroidea existente en nuestra paciente, no podemos opinar sobre ella.

Diagnósticos finales: 1) Sarcoma gástrico del tipo linfoma difuso de la clasificación de Diamond. Subdivisión tipo linfoblástico. 2) Carcinoma gástrico poco diferenciado. 3) Metástasis pulmonares, peritoneales, hepáticas y ovaricas de proceso maligno gástrico primario. Dr. Jorge Fco. Suárez Loaiza.

*Dr. Miguel Dejuk:* La denominación "tumor de Krukenberg" debe limitarse a casos de adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello metastásico en ambos ovarios.

*Dr. Jorge Elizondo:* Yo estoy de acuerdo con el Dr. Suárez Loaiza que este paciente tiene un linfoma. Conviene diferenciar si las manifestaciones gastrointestinales son primarias, secundarias o intrínsecas. Para ser considerado primario, el tumor debe ser localizado y no invadir más allá de la primera cadena ganglionar. A veces las lesiones gastrointestinales sólo son parte de un proceso general. En este caso en particular es difícil decidir si es un proceso primario de estómago porque se generalizó muy rápidamente. Además tiene

lesiones pulmonares, abdominales con presencia de ascítis, y ginecológicas. Cabe pues, que no sea un proceso primario.

### A U T O P S I A

La autopsia se practicó en una mujer muy adelgazada que aparentaba 45 años de edad, con abundante líquido opalescente en cavidades pleural derecha y peritoneal. La pleura visceral derecha estaba engrosada y era de color blanco. Ambos pulmones mostraban congestión y el lóbulo inferior derecho presentaba atelectasia extensa. Había además trombos en organización en ramas secundarias y terciarias derechas de la arteria pulmonar.

Tanto el peritoneo parietal como el visceral y los epiplones estaban sembrados de múltiples nódulos blancos firmes hasta de 0,5 cms. de diámetro y placas de igual color y consistencia.

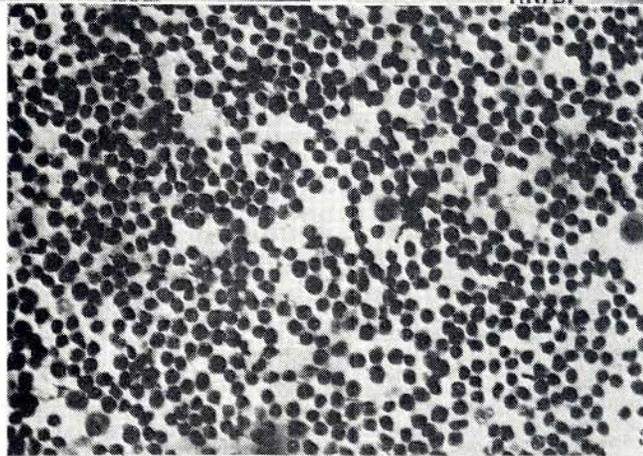
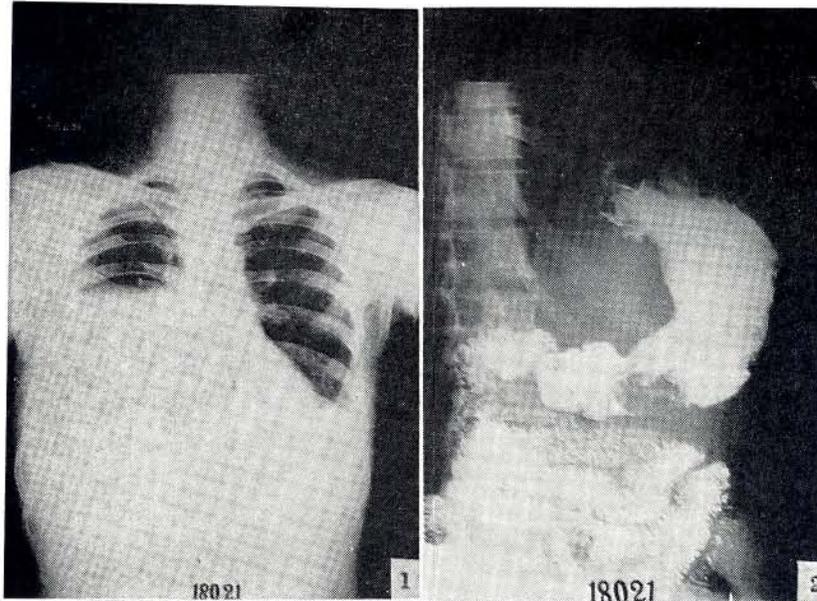
El estómago presentaba rigidez y engrosamiento de la pared en los dos tercios distales, especialmente a lo largo de la curvatura mayor, llegando a medir 2 cms. de espesor. Al corte era de color blanco homogéneo. La superficie mucosa estaba sembrada de mamelones y gruesos pliegues, sobre los cuales había úlceras superficiales hasta de 3 cms. de diámetro (Fig. 4). Los ganglios linfáticos abdominales estaban muy aumentados de volumen y eran de color blanco grisáceo homogéneo. Había también extensa invasión de páncreas y de ambos riñones, predominantemente el derecho. Los ovarios medían 5 cms. de diámetro mayor cada uno y estaban enteramente ocupados por tumor.

Microscópicamente, el tumor era bastante uniforme en las distintas localizaciones, estando constituido por células de núcleo redondo o ligeramente escotado, oscuro, y poco citoplasma débilmente basófilo.

El diagnóstico anatómico es el de linfoma linfocítico que afecta estómago, páncreas, ganglios linfáticos abdominales, peritoneo, riñones, vejiga, ovarios y pleura derecha. Hidrotórax derecho. Ascítis. Atelectasia pulmonar derecha, Embolias pulmonares.

Aunque, como bien dijo el Dr. Elizondo, es difícil decidir si una linfoma comenzó en el estómago y luego se diseminó o apareció simultáneamente en varios sitios, es lo cierto que en nuestro caso el cuadro de presentación fue gástrico. En la revisión de linfosarcomas hecha por Rosenberg y colaboradores en 1961, el estómago fue el órgano inicialmente afectado clínicamente en el 2.44% de los casos y dio manifestaciones en algún momento en el 5.83%. En autopsias, el estómago aparecía interesado en el 30.32% de los casos.

- Fig. 1.—Radiografía de tórax mostrando el derrame pleural derecho y engrosamiento pleural.
- Fig. 2.—Serie gastroduodenal, mostrando defecto de repleción de cara posterior y curvatura mayor.
- Fig. 3.—Líquido pleural, mostrando el predominio de células similares a linfocitos.
- Fig. 4.—Estómago abierto, mostrando la extensa infiltración linfomatosa de la pared y las úlceras.



## **CRONICA**

### **Primer curso interamericano en administración de hospitales.**

DR. ABELARDO A. BRENES IBARRA\*

Del 15 de octubre al 8 de diciembre de 1962 se llevó a cabo en San José, Costa Rica, el Primer Curso Interamericano en Administración de Hospitales, organizado por la Asociación Mexicana de Hospitales, A. C. y por la Asociación Costarricense de Hospitales. Fue auspiciado por la Secretaría de Salubridad y Asistencia de México, el Ministerio de Salubridad Pública de Costa Rica, la Fundación Kellogg y la Oficina Sanitaria Panamericana.

De los treinta y cuatro alumnos que asistieron al curso, veinte y dos eran de Costa Rica, cinco de Honduras, cuatro de Panamá, dos de Nicaragua y uno de Venezuela. Ocho eran médicos, en su mayoría directores de hospitales o de servicios de salud pública; doce eran administradores de hospitales, siendo los restantes funcionarios de diversas dependencias hospitalarias: enfermería, estadística, contabilidad, auditoría, etc. La heterogeneidad del grupo, en el que había personas con diversos grados de educación, no representó escollo alguno para los profesores, ya que muy hábilmente adaptaron el material de enseñanza a todos los alumnos.

El Director Ejecutivo del curso fue el Dr. Antonio Ríos Vargas, quien puso a la disposición de los asistentes su experiencia didáctica y la de los excelentes profesores que con él colaboran en el Curso en Administración de Hospitales que ofrece la Universidad Nacional Autónoma de México, del que es Director el propio Dr. Ríos. Entre los profesores había diecisiete mexicanos, seis costarricenses, un brasileño y un norteamericano. Actuaron como coordinadores del curso el Dr. German Lelo de Larrea por la Asociación Mexicana de Hospitales y el Sr. Alfonso Figuer Gómez por la Asociación Costarricense de Hospitales.

El curso se desarrolló en forma intensiva en ocho semanas, las que comprendieron 305 horas de lecciones y 65 horas de práctica (seminarios y visitas a hospitales). El programa comprendió las siguientes materias:

*Primera semana.* Administración general, concepto del hospital moderno, el hospital como centro de enseñanza, clasificación de hospitales, la investigación y el hospital, cuerpos de gobierno y patronatos, organización departamental del hospital, auditoría médica, evaluación de hospitales, comunicación oral y comunicación escrita.

*Segunda semana.* Servicios médicos: medicina, cirugía, gineco-obstetricia y pediatría. Consulta externa, contabilidad general.

*Tercera semana.* Servicios administrativos: archivo general, archivo clínico, departamento de compras, departamento de personal, almacenes e inventarios, lavandería, contabilidad de hospitales. Quirófanos, oficina de admisión de enfermos.

*Cuarta semana.* Métodos estadísticos, bioestadística y estadística hospitalaria. Demografía en planeación de hospitales, mantenimiento, intendencia.

*Quinta semana.* La administración y su evolución, la educación en administración de hospitales, servicios de voluntarias, consulta domiciliaria, salud pública. Servicios médicos sociales para ancianos, la administración de hospitales en los Estados Unidos, algunas observaciones en hospitales de América Latina, Organización Mundial de la Salud.

*Sexta semana.* Servicios para médicos: alimentación, trabajo social, farmacia, central de equipos y esterilización, unidad de terapia intensiva. Organización de los servicios de salud pública en Venezuela, Panamá, Costa Rica, Nicaragua y Honduras.

*Séptima semana.* Servicios auxiliares de diagnóstico y tratamiento: radiodiagnóstico, fisiatría, banco de sangre, anatomía patológica, anestesia. Sociología general, antropología social, psicología social, las relaciones humanas en el hospital, historia y evaluación de los hospitales, relaciones públicas.

*Octava semana.* Deontología hospitalaria, planeación y arquitectura de hospitales, coordinación y regionalización de hospitales, la seguridad social en México, el director de hospitales y su preparación. Comisión Nacional de Hospitales en México, Asociación Mexicana de Hospitales, Asociación Costarricense de Hospitales.

La enumeración de las materias cubiertas demuestra que el curso comprendió todos los aspectos de importancia en la administración de un hospital moderno. Además, se presentó un panorama muy amplio en el que se dieron a conocer organizaciones hospitalarias europeas, norteamericanas, mexicanas, centroamericanas y del Caribe.

Un administrador de hospitales no se forma en un período de ocho semanas, pero este curso ofreció una orientación definida que permitirá a los que a él asistieron poder desempeñar mejor las labores que hasta ahora han estado realizando. Cursos en administración de hospitales son esenciales no solamente para directores y administradores, sino también para todos los funcionarios que en ellos ocupan puestos de cierta importancia, tales como jefes de servicio, departamento, sección, etc., ya que les enseñan los deberes y responsabilidades que a cada uno le corresponden, aumentando su eficiencia, mejorando las relaciones humanas y motivando a sus subordinados para que ofrezcan un mejor rendimiento.

Limitaciones de espacio no permiten analizar los aspectos más salientes del curso, el cual representó el esfuerzo coordinado de diversos organismos, muy particularmente las Asociaciones de Hospitales Mexicana y Costarricense, ni tampoco mencionar todas las personas que en él trabajaron. Merece ser destacada la valiosísima labor desplegada por el Dr. Antonio Ríos Vargas, brillante

personalidad de la medicina mexicana, a quien con justicia se le debe considerar como el precursor del Primer Curso Interamericano en Administración de Hospitales. A su dinamismo y devoción se debe la proyección de los beneficios de su curso regular en la Universidad Nacional Autónoma de México fuera de las fronteras de su país. Es esta la oportunidad de dar las gracias a él por habernos brindado su vasta experiencia, así como a los profesores y a todas las personas que con su trabajo hicieron posible la realización de este excelente curso. Dado el éxito del mismo es de esperar que seguirá efectuándose año tras año.

## **Evaluación de la enseñanza médica en Costa Rica.**

Del 4 al 7 de febrero de 1963, se llevó a cabo la Primera Mesa Redonda sobre Evaluación de la Enseñanza Médica en Costa Rica, en la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica.

Los temas discutidos por los cuatro Grupos de Trabajo, en que fueron divididos los numerosos participantes, fueron los siguientes:

- 1.—Análisis de la enseñanza de las Ciencias Básicas (1er. año).
- 2.—Análisis de la enseñanza Clínica (2º año).
- 3.—Análisis de los planes de la Enseñanza de las Ciencias Básicas (3er. año).
- 4.—Enseñanza y estado actual de la Medicina Preventiva.

En esta Mesa Redonda participaron todos los Profesores de la Escuela de Medicina, Funcionarios de la Oficina Sanitaria Panamericana, Profesores de la Universidad del Estado de Louisiana, Decanos de otras Escuelas y Estudiantes.

Constituyó esta reunión una magnífica oportunidad para Profesores y Alumnos, y la cual fue estimada por Autoridades Universitarias Nacionales y Funcionarios Internacionales como de gran trascendencia y significación para el futuro de la Escuela de Medicina.

Se pueden hacer las siguientes consideraciones al respecto:

- a) Hubo intercambio de opiniones y experiencias, mediante discusión activa y espontánea.
- b) Se logró un mayor conocimiento entre el Profesorado, que facilite la efectiva coordinación entre las diferentes Cátedras.
- c) Se realizó un análisis crítico de la labor realizada.
- d) Hubo oportunidad para señalar nuevos rumbos y afanes.
- e) Se acordó imprimir a la Enseñanza Médica, además de una preparación técnica altamente especializada, un sentido humanístico y social del ejercicio de la Profesión.
- f) Debe promoverse el desarrollo integral de la Medicina en los niveles de promoción, protección, recuperación y rehabilitación de la salud.
- g) Debe considerarse la Epidemiología como un método de investigación colectiva para orientar y explicar la prevención frente a toda causa o enfermedad como fenómeno de masa.

h) Se introdujo una nueva modalidad en el manejo de las Facultades de la Universidad, basada en una amplia crítica y objetividad, dando oportunidad a todos de exponer sus puntos de vista, no importando su nivel o jerarquía.

En general, el análisis de algunas de las recomendaciones finales revela lo siguiente:

- 1.—Unidad de pensamiento en relación con el aspecto de la coordinación, tanto en sentido horizontal como vertical, entre los Profesores de la Escuela de Medicina.
- 2.—Inquietud de parte de muchos participantes sobre la conveniencia de aumentar el número de horas lectivas, especialmente de aquellas disciplinas que tienen relación directa con los problemas médico-sociales del país. Se consideró que en la actualidad el tiempo de que disponen algunas Cátedras no permite cumplir debidamente con el Programa.
- 3.—Necesidad de recomendar al Ministerio de Salubridad Pública la organización sobre bases modernas y científicas, de un Departamento de Epidemiología.
- 4.—Despertar el interés por los factores psicológicos que tanta influencia tienen en el desarrollo de la enfermedad.
- 5.—La conveniencia de establecer la enseñanza de la Medicina Preventiva en las Facultades de Educación, Odontología y Microbiología, y solicitar una mayor participación del Ministerio de Agricultura y de Educación en los Programas preventivos que se adelantan en el país.
- 6.—Necesidad de agregar a la Historia Clínica de cada paciente la siguiente información:
  - a) Qué debió hacerse para prevenir la enfermedad.
  - b) Qué se puede hacer.
  - c) Cuáles son las implicaciones de la enfermedad en el grupo familiar y en la comunidad.
- 7.—Participación de la Escuela de Medicina en la organización de la Medicina Forense en Costa Rica.
- 8.—La conveniencia de llevar a cabo gestiones para que la carrera de Salud Pública sea debidamente remunerada y dignificada, a fin de lograr atraer un mayor número de profesionales calificados.
- 9.—Coordinación de las actividades de la Cátedra de Medicina Preventiva con el Ministerio de Salubridad Pública, la Caja Costarricense de Seguro Social y el Hospital San Juan de Dios.
- 10.—Despertar el interés por la adquisición de libros de texto en idioma castellano.

Tenemos confianza que este esfuerzo colectivo de Profesores y Alumnos de la Escuela de Medicina, se traducirá en realizaciones efectivas en beneficio de esta gran empresa de forjar médicos con una nueva actitud mental frente a los graves problemas médico-sociales de la República.

DR. JOSÉ AMADOR GUEVARA

**CRONICA****Lista de Médicos incorporados en el Colegio de Médicos y Cirujanos desde el 1° de enero hasta el 29 de marzo de 1963**

Dr. Luis Guillermo Hidalgo Solís	Dr. Alvaro Brenes M.
Dr. Otto Valverde Acosta	Dr. Hugo Fonseca A.
Dr. José Ma. Antillón M.	Dr. Hugo Navas Herrera
Dr. Ernesto E. Barrantes M.	Dr. Francisco Chavarría A.
Dr. Victoriano Carballo J.	Dr. Rolando Cruz G.
Dr. Guillermo Ramírez C.	Dr. Edgar Brealey Ch.
Dr. Herman Weinstok W.	

**Médicos debidamente inscritos en el Registro de Especialidades Médicas de esta Corporación, desde el 1° de enero al 29 de marzo de 1963**

Dr. Orlando Sesín M. ....	Pediatría.
Dr. Pedro José Ruiz Sotelo .....	Anatomía Patológica.
Dr. Leonidas Poveda Estrada .....	Medicina Legal.
Dr. Manrique Soto Pacheco .....	Cirugía General.
Dr. Antonio Acuña B. ....	Anestesiología.
Dr. Herman Weinstok W. ....	Nefrología.
Dr. Alfonso Acosta G. ....	Medicina Legal.