

DIEZ AÑOS DE LA REVISTA "MEDICINA INTERNA"

Con el presente número se inicia el Volumen 10 de nuestra revista, cuya continuidad ha sido posible gracias a la acción de las diversas Juntas Directivas de la Sociedad desde 1985, año en el cual dio sus primeros pasos para insertarse en el medio científico-médico del país. Dicha actitud, traducida en una manifiesta y decidida posición de lucha para mantener su vigencia, se ha hecho igualmente presente en el apoyo sólido y permanente al Comité Editor, lo que ha permitido el resultado final: diez años de fructífera existencia, circunstancia que adquiere gran significación en el contexto de la situación de las revistas científicas en Venezuela descrita hace varios años por el destacado investigador Dr. Tulio Arends, quién al analizar sus características, encontró falta de continuidad de muchas de ellas.

Por tal motivo, la Junta Directiva Nacional que rige los destinos de la sociedad en la actualidad, el Editor y el Comité de Redacción de la revista han considerado pertinente dedicar este editorial a la conmemoración de ese hecho tan relevante para el presente y el futuro de los Internistas de Venezuela.

En efecto, nuestra asociación fundada el 18 de Abril de 1956, requería de una publicación que se constituyera en una tribuna para el avance y progreso de la especialidad, que permitiera así, no sólo la edición de los trabajos de investigación, artículos de revisión y las presentaciones de casos clínicos elaborados por los

miembros de la Sociedad en todo el país, sino que también facilitará la divulgación de los aspectos doctrinarios de la Medicina Interna, el análisis de los problemas que afectan la labor de los Internistas, las cuestiones docentes de la formación de los especialistas y muy especialmente que pusiera de relieve la extraordinaria labor que hemos cumplido en la nación en el desarrollo de la medicina nacional.

Era imprescindible entonces asumir este reto, más aún, ante la distorsión que se había venido produciendo en diversos países y que por supuesto se hizo presente también en Venezuela, de las reales perspectivas de la Medicina Interna —entendida acorde a la definición de la Sociedad— como consecuencia de un ejercicio médico en el cual la tendencia a la especialización en áreas cada vez más reducida, parecía convertirse en una tesis de tal magnitud que incidía tanto en la configuración de los servicios de atención, como en los conceptos de los gerentes de la salud y que por supuesto tenía sus efectos en la comunidad nacional.

Una prueba de ello, fue la eliminación sorpresiva y sin fundamentos de la Sección de Medicina Interna del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, como si la representatividad institucional de la especialidad no fuese necesaria, debilitando así todos los programas en ambulatorios y en los servicios hospitalarios generados especialmente a partir de 1958, en buena medida por la clara percepción del Dr. José Ignacio Baldó sobre el papel de la Medicina Interna.

En ese camino, la tendencia a la subespecialización estaba siendo interpretada como la consecuencia casi fatal de ser la Medicina Interna una práctica profesional transitoria, cuya transcendencia e importancia no era entonces cónsona con las necesidades investigativas, asistenciales y docentes de las naciones.

La Sociedad mantenía una lucha constante en contra de esos criterios, basada en las tendencias mundiales sobre la urgencia de promover la Medicina Interna Generalista, tendencia que se estaba dando incluso primordialmente en las naciones industrializadas, cuyos organismos de salud —como ocurre en los Estados Unidos— han colocado al Internista como un recurso clave de las políticas a seguir. Por eso, demandó siempre la reapertura de la mencionada sección y la debida conceptualización de la Medicina Interna por parte de los sectores oficiales y privados.

No obstante, requería de un órgano oficial que pudiese reflejar la labor de los Internistas venezolanos en los campos antes mencionados: en la creación de conocimientos, en las tareas de prestación de servicios y en la educación médica y en el cual la directiva y los miembros de la sociedad pudieran exponer la realidad del porvenir de la Medicina Interna y donde además tuviese cabida los trabajos resultantes de las Jornadas y Congresos.

En estos diez años hemos logrado muchos de esos objetivos. Podemos afirmar que los numerosos artículos de la revista elaborados fundamentalmente por Internistas, revelan el potencial humano de la sociedad que en toda Venezuela está dando muestras de su dedicación a la investigación clínica, a la formación de médicos, a encomiables labores intra y extra hospitalarias de indudable beneficio para las colectividades. Destacamos en ese sentido, que nunca nos ha faltado trabajos de esa índole y que en su inmensa mayoría han sido bien aceptados por los expertos que designamos. Pero además, en esta década se han editado también numerosos artículos en la sección: Medicina Interna, educación médica y comunidad y en los editoriales, que conforman en conjunto una bibliografía fundamental para apreciar la pertinencia de la especialidad en la presente época y en las perspectivas del futuro.

El apoyo que la valorización de estos conceptos ha tenido en el rol que desempeñan la Junta Directiva

Nacional y las de los capítulos es indiscutible y así se nos ha comunicado, hecho que nos enorgullece porque como se afirmó en el primer editorial del Volumen 1, Número 1 de 1985: "La capacidad y posibilidad de difundir estos principios fue la principal motivación para luchar por la instauración de nuestra revista".

No hay duda que la empresa de mantener a todo trance la continuidad no ha sido fácil. En varias ocasiones tambaleó por problemas económicos, dado el incremento de los costos, pero hoy gracias al empeño, a la intensa labor realizada, podemos señalar, como lo demuestra la aparición en la actualidad de los números en los lapsos previstos, que no habrá nada que detenga su proyección hacia el porvenir, si mantenemos el espíritu de trabajo y de solidaridad que se ha llevado a cabo, en el cual ha tenido preeminencia el orgullo de hacer algo por una especialidad con la cual nos sentimos tan comprometidos.

Si bien hemos recibido muy diversos y calificados comentarios favorables sobre la calidad de la revista, estamos conscientes de que debemos activamente esforzarnos por su superación, por lograr cada día el incremento de esa calidad y en eso se comprometen la directiva de la Sociedad, el Editor y el Comité de Redacción.

Esperamos que todos los Internistas de Venezuela continúen enviando sus colaboraciones, sus observaciones y que la distribución de la revista alcance las metas que la sociedad aspira.

Por último, al agradecer a todas las personas e instituciones que nos han apoyado queremos recordar en este espacio, para que cada Internista haga suya la responsabilidad de mantener la revista "Medicina Interna", las palabras también contenidas en el editorial del primer número, referentes a las motivaciones de su origen: "Es la cristalización de un anhelo, de una esperanza que en el transcurso de los años ha estado presente en todos los Internistas venezolanos, quienes aspiran no sólo a enaltecer cada vez más la especialidad sino también a poseer un medio, una vía propia para expresar sus opiniones y realizar las publicaciones provenientes de su trabajo diario, de sus labores docentes y asistenciales".

ROL DE LA UNIVERSIDAD EN LA SITUACION DE SALUD DE LA POBLACION. EL CASO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

Dr. Simón Muñoz Armas*
Dr. José Félix Oletta L.**

INTRODUCCION:

El análisis del papel de las Universidades Latinoamericanas en la elevación del nivel de salud de la población, fue iniciado en 1988 como parte del Proyecto SALUDUAL, por la Unión de Universidades de América Latina (U.D.U.A.L.), con las Asociaciones Latinoamericanas de Medicina, Odontología y Enfermería.¹ Los objetivos del proyecto se sintetizaban en:

1. Inscribir el potencial de la Universidad Latinoamericana en la meta social: salud para todos en el año 2000 a través de la estrategia de Atención Primaria
2. Trabajar en conjunto con las asociaciones de Ciencias de la salud (U.D.U.A.L.), aumentando su capacidad científico-técnica en función de la salud de la población.
3. Cooperar con los países latinoamericanos y la OPS-OMS en el fortalecimiento y desarrollo de los Sistemas Locales de Salud, bases fundamentales de

* Rector de la Universidad Central de Venezuela

** Director de la Escuela de Medicina Vargas —Facultad de Medicina— U.C.V.

Trabajo presentado en la reunión de la OPS-OMS sobre "El rol de las Universidades y la situación de salud de la población. Washington—Estados Unidos—Septiembre 1993. Recibido para su publicación en Octubre de 1993.

transformación de los Sistemas Nacionales de Salud.

Desde 1988 la Facultad de la U.C.V. y sus Escuelas con sede en la ciudad de Caracas, se incorporan en conjunto con otras instancias universitarias, asistenciales, gremiales, estatales y comunitarias a fin de construir una propuesta universitaria venezolana — muchas veces reclamada—; en respuesta a nuestras particularidades nacionales, e inserta en la propuesta latinoamericana, dado los nexos culturales, sociales y económicos propios de la región.² En el proceso de discusión participaron también activamente las Facultades y Escuelas de Medicina, Odontología, Farmacia, Veterinaria, Arquitectura, Ingeniería, Enfermería, Nutrición, Asociaciones Gremiales, Organismos Prestadores de Salud, Organizaciones Comunitarias, Representaciones Estudiantiles de las diversas Facultades y Escuelas. Se realizaron dos encuentros Nacionales y tres Regionales para culminar en la Conferencia Integrada Universidad Latinoamericana y Salud de la Población en La Habana, en 1991,³ evento fundamental, convocado para definir en el contexto latinoamericano la misión y función de la Universidad, y la definición de estrategias en beneficio de la salud, de la educación y de la vida misma de nuestra población con especial énfasis en la atención de grupos sociales mayoritarios, periurbanos y rurales caracterizados por un gran deterioro de su calidad de vida, desigualdad social y pobreza crítica. Situación ésta, agravada por la crisis económica prolongada que padecen nuestros países y que se refleja de manera

determinante en las políticas que desarrolla el Estado en áreas de interés social, que como consecuencia de una disminución real de los ingresos, sufren el efecto negativo más importante.

Esta situación se ve hoy con una tendencia a empeorarse, con motivo de las decisiones y compromisos político-económicos internacionales de consolidar propuestas neo-liberales para el crecimiento económico en respuesta a la crisis latinoamericana, que llevan a una reducción del aparato estatal, a un estímulo creciente a la economía de mercado, a una implantación progresiva de acciones de privatización en diferentes sectores del patrimonio social previamente administrados por el Estado.

No escapa la Universidad a este nuevo escenario, prueba de ello son los serios problemas que afronta para cumplir su misión social y su intensa lucha en preservar su autonomía y otras responsabilidades institucionales así como para reclamar los medios económicos necesarios para su funcionamiento, cada vez más restringidos. "Pero no son únicamente las limitaciones externas, sino también el efecto de sus propias contradicciones o su limitación para anticipar o acompañar transformaciones sociales e institucionales que ocurren en otras instancias de la Sociedad y el Estado. La Universidad Latinoamericana está desfinanciada, sobrepoblada e infraequipada de los medios necesarios, la lucha cotidiana es una lucha por la sobrevivencia, por impedir un mayor deterioro en lo académico, científico y en su proyección social". Este último aspecto recogido del relato general de la Conferencia de La Habana⁴ y la pérdida creciente de intelectuales, coloca en una perspectiva drámatica, la participación de la institución si no acometemos con autocrítica, y con la suficiente determinación, nuevas formas de acción destinadas a garantizar el cumplimiento de los compromisos de la Universidad con la población; a saber: orientación filosófica y conceptual, creación de conocimientos, formación de personal, prestación de servicios y desarrollo de tecnologías.

Una de esas nuevas formas de acción es la Propuesta Universitaria y Salud de la Población⁵.

Esta propuesta se destaca por ser amplia y democrática y utiliza un instrumento aglutinador de esfuerzos, verdadero eje de análisis y proposiciones consis-

tente en la Estrategia de Atención Primaria de Salud, de gran vigencia sociopolítica, en donde la Institución Universitaria participa activamente en la elaboración de planes de Extensión, Estudio, Trabajo e Investigación con la:

1. **Incorporación, aportación y discusión por parte de las Facultades, Escuelas de Ciencias de la Salud en el campo de la Atención Primaria de Salud (APS) en forma global** y no aisladamente en los Departamentos y Cátedras de MPS y Salud Pública.
2. **Incorporación, aportación y discusión por parte de Facultades y Escuelas diferentes a las Ciencias de la Salud y otras Instancias Universitarias** en actividades ligadas al asesoramiento, orientación y otros aspectos de soporte vinculados con una estrategia relevante e interdisciplinaria, en beneficio de la calidad de la vida.
3. **Participación activa de los diferentes profesionales de la Salud en conjunto con la Universidad y los organismos dispensadores de la salud** en la planificación, diseño, discusión, ejecución y evaluación de programas de índole académica, de servicios de salud, gerencia, metas y programas de APS y el establecimiento de acuerdos y convenios de cooperación interinstitucional e intersectorial.
4. **Participación de los profesores y estudiantes de las ciencias de la salud en el diseño de los planes de estudio** y en su incorporación en los nuevos planes docentes, en estrategias educativas de aprendizaje-trabajo desde el comienzo de la carrera mediante ejes curriculares que le permitan su participación en diversas acciones de APS en ambientes de la Comunidad y de la red de servicios de salud como parte integral de su formación ciudadana y profesional con un acentuado espíritu y vocación de servicio, sensibilidad social y no como un apéndice a su formación.
5. **Cooperación activa de la OPS-OMS** en aspectos conceptuales, organizativos, técnicos y financieros con plena autonomía de los participantes, para la expresión y conceptualización de propuestas y conclusiones.

ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA

1. En el momento actual y a pesar del esfuerzo realizado en los últimos cinco años, la Universidad no está homogéneamente preparada para actuar como agente promotor del cambio en salud constituido por la estrategia de APS. Sin embargo hay un compromiso creciente hacia esta modalidad de enseñanza-aprendizaje. Se vienen desarrollando núcleos de trabajo, especialmente en áreas de ciencias de la salud y se han emprendido en todas ellas cambios curriculares importantes que involucran a la APS como eje curricular de importancia. Para facilitar el proceso de incorporación de la Universidad, en el año 1991 se diseñó el Programa de Reforzamiento de los Distritos Sanitarios 1 y 4 de la ciudad de Caracas para su transformación en Sistemas Locales de Salud. Este Programa elaborado con la participación y colaboración del MSAS y OPS-OMS, está desarrollando un sistema de redes ambulatorias de alta capacidad resolutoria, con el apoyo del Hospital Vargas de Caracas y la Escuela de Medicina Vargas en el Distrito Sanitario 1 y del Hospital Universitario de Caracas y de la Escuela de Medicina Luis Razetti en el Distrito Sanitario 4.⁶ Estas experiencias piloto vienen siendo evaluadas en forma constructiva a fin de identificar logros y superar dificultades. En todas estas acciones participan directamente las comunidades que comienzan a incorporarse en la ejecución y análisis de los resultados de la experiencia.

Los proyectos para implementar la estrategia de APS, actualmente en desarrollo experimental, constituyen alternativas válidas de acción que deben ser evaluadas y adoptadas en forma permanente y oficial en el sector educativo y en el sector dispensador de salud. Solo un serio compromiso político articulado por parte de todos, permitiría la viabilidad de la propuesta. Cada quien deberá asumir la cuota de responsabilidad y poder que le compete en el entorno de lo principista, lo científico, lo concreto y lo operacional.

2. Se identifica una contradicción en la disposición del estado en asumir un modelo de desarrollo económico neo-liberal con programas de privatización del sector asistencial de la salud, el estímulo de la economía de mercado y el olvido de los programas masivos de prevención y promoción de la salud y por otro lado el esperado apoyo estatal a estos programas y servicios públicos para la atención equitativa de las demandas de la población a través de la implementación efectiva del Sistema Nacional de Salud, como respuesta a la exigencia del principio de justicia distributiva.

A pesar de esto, resulta promisorio que por iniciativa conjunta del Estado y la Universidad, se haya logrado la Declaración Conjunta de Principios, relativa a la actividad de integración docente-asistencial, de investigación y extensión del MSAS y los Institutos de Educación Superior el 19 de mayo de 1992, cuyos postulados básicos deben regir las relaciones entre los entes formadores del recurso humano en salud y el MSAS y alcanzar el objetivo común: "Promover el bienestar integral de los habitantes del País y lograr una mejor calidad de vida".⁷

3. Queda pendiente analizar y discutir vías de enlace entre universidades, Estado y organismos, corporaciones e instituciones con capacidad científica, gerencial y financiera, muchas de ellas ajenas al sector salud tradicionalmente definido, pero con el compromiso y la capacidad de participar en el desarrollo equitativo de la población.

Un buen ejemplo es la Comisión Nacional Permanente de APS en donde todos los sectores deben estar representados, incluyendo la representación de la Comisión Interuniversitaria de APS. El papel y la actividad de estas Comisiones deberá ser reforzado.

4. Lo anterior lleva a definir la responsabilidad y la cuota de participación universitaria, marcada por una clara voluntad política interna y precisa delimitación de infraestructura y personal disponible. En ningún caso se trata de sustituir a los organismos dispensadores de salud. Requiere además reorganización interna, estímulo para las Comisiones de Extensión y las Oficinas de Relaciones Institucionales que deberán asumir con responsabilidad estas funciones. Un objetivo primordial será discutir el rol histórico de la Universidad en función de la Sociedad y los mecanismos de vinculación e incorporación en la Sociedad a la que pertenece. Esto despierta resistencia en sectores, mentalidades y proyectos que conviven en la Universidad y fuera de ella.

5. Desde 1990 se vienen dando formas de vinculación y convenio de la Universidad con los Municipios, Alcaldías y Comunidades. Los resultados han sido limitados como consecuencia de numerosos factores socio-políticos y económicos de los grupos e instituciones participantes.

Nuevos intentos de vinculación y cooperación sobre la base de proposiciones, objetivos y metas comunes han sido realizados en 1992 y 1993 con la Alcaldía de Caracas y otras instituciones.

6. El acercamiento de la Universidad a la Población constituye un reto fundamental y es condición

esencial para el éxito del proyecto; debe hacerse con especial cuidado puesto que toca el terreno de la pertenencia social y el espacio geográfico y cultural de las Comunidades. Las experiencias Universidad-Comunidad deberán realizarse bajo los preceptos de mutuo interés, respeto y beneficio, reciprocidad y enriquecimiento cultural. Los programas académicos deberán ser suficientemente flexibles para adaptarse a las condiciones y necesidades de las Comunidades y deberán procurar su participación efectiva, sostenida y relevante, evitando que éstas acepten pasivamente la presencia universitaria o que se establezcan relaciones de dominación o liderazgo que puedan conducir a la subordinación de las Comunidades a los intereses académicos o institucionales. Alrededor del proyecto salud y calidad de vida se está gestando una nueva propuesta de relación entre los universitarios entre sí y entre los universitarios y la población. Los resultados deberán ser seguidos con mucho cuidado e interés ya que es un proceso complejo, difícil y lento. La experiencia universitaria en las Comunidades en nuestro medio, es muy reciente como para haber vencido las resistencias, desconfianzas y temores naturales de todos los actores de esta propuesta de relación.

7. **El rediseño curricular** para el perfil profesional deseable y para la contribución de la Universidad a la estrategia de APS se ha caracterizado en nuestra experiencia^{2,8}, desde 1989 a 1993 por las siguientes etapas o vías para su desarrollo que han contado con continuidad administrativa, académica y evaluativa.

- a. **Establecimiento de líneas curriculares convergentes e integradas** donde se encuentren involucrados todos los niveles de atención y todas las áreas del saber y el hacer en salud.
- b. **Modelo de enseñanza-aprendizaje basado en la planificación de la integración de la docencia, asistencia, extensión e investigación.** Formación integral temprana en terreno extramural. Trabajo en equipo y desarrollo de habilidades y destrezas apropiadas a los diversos ambientes de trabajo. Planes de estudio flexibles dentro de los límites de la sistematización del conocimiento y rigor académico con un desarrollo crítico y progresivo de complejidad creciente, siguiendo la metodología de "enseñar y aprender haciendo", basada en principios éticos, científicos y de la solución de problemas, con entrenamiento en servicios e investigación.
- c. **Gerencia de administración.** Responsabilidad compartida entre las partes involucradas (el Esta-

do, la Universidad, los Gremios, la Comunidad), cuyo modelo administrativo está en desarrollo. Ha presentado dificultades en los diversos programas pilotos, atribuibles en parte a la limitación de recursos financieros.

- d. **La experimentación en modelos alternativos —IDAI—**, muestra retraso importante en programas dirigidos a los profesionales de las ciencias de la salud, docentes, funcionarios asistenciales y miembros de la comunidad.
- e. **La transformación curricular** se viene desarrollando sin interrupción, en los primeros cuatro años de la experiencia⁸, especialmente por la participación de los Departamentos de MPS en actividades extramurales. La ubicación de la experiencia docente en estos escenarios ha debido flexibilizarse hasta el punto de utilizar ambientes no asistenciales (escuelas, liceos, hogares de cuidado diario, guarderías, pre-escolares y comunidades), como consecuencia de limitaciones e ineficacia de la red asistencial ambulatoria, huelgas, inestabilidad socio-política, inseguridad y otros imponderables externos a la Universidad. Se ha iniciado aunque lentamente el proceso de participación de los Departamentos Clínicos y las Ciencias Básicas. El riesgo de retroceso en la reforma curricular existe, sobre todo sino se logra una forma estable de inserción universitaria extramural, dada la resistencia de los sectores universitarios (profesores, autoridades y estudiantes), la de los entes prestadores de servicio y la de las comunidades, insuficientemente preparadas para ser abordadas. Las dificultades parecen acentuarse en los escenarios extramurales urbanos, cuyas características socio-políticas resultan ser más complejas que las de las comunidades rurales en donde se insertan algunas universidades.
- f. **El proceso de producción de tecnología alterna, bienes y servicios** comienza a ser evaluado y la experiencia obtenida conocida por todas las partes e instituciones participantes; como ejemplos de ellos están las Jornadas de Evaluación de la Reforma Curricular en APS. Facultad de Medicina UCV Mayo 1993 y las realizadas por la participación de varias universidades nacionales en Barquisimeto, Lara Junio-1993 y la reunión nacional sobre curriculum en las universidades venezolanas en la ciudad de Mérida, Estado Mérida en Julio de 1993.

g. **Se estudia la incorporación de las Escuelas de Medicina al proyecto de control de endemias periurbanas y rurales**, programa patrocinado por el MSAS, el Instituto de Biomedicina de la Facultad de Medicina de la UCV y el Banco Mundial. Entre los propósitos de dicho programa están la formación de personal y la facilitación e incentivo a la investigación básica y aplicada en el área de la APS (Julio 1993).

h. **Se abren espacios para el intercambio y debate interuniversitario para la evaluación y reformulación constante en APS.** Tal es el caso de los cinco talleres de la Facultad de Medicina de la UCV en 1991 y que precedieron a la propuesta del Proyecto: "Fortalecimiento de los distritos sanitarios 1 y 4 —área capital—" y su transformación en Sistemas Locales de Salud⁶, y el taller de Política de recursos humanos e integración docente-asistencial. MSAS, UCV, Mayo 1992⁷, ambas actividades auspiciadas adicionalmente por OPS-OMS.

En suma, coincidimos con H. Málaga, representante de la oficina OPS-OMS en Venezuela, quién sostiene que la intervención de la Universidad en la situación de salud de la población, debe ser concebida como una aplicación de las orientaciones estratégicas y prioridades programáticas que durante la XXIII Conferencia Sanitaria Panamericana (Septiembre 1990), aprobaron los ministros de salud de las Américas, a saber: 1. la intervención de la salud en el proceso de desarrollo, con una política alternativa que concibe el crecimiento económico con equidad, en el marco del principio de justicia social. 2. La reorganización del sistema de salud propiciando el fortalecimiento y desarrollo de los Sistemas Locales de Salud. 3. La focalización de las acciones en los grupos de alto riesgo. 4. La promoción de la salud, por lo cual es indispensable la paz, la educación, la vivienda, la alimentación, el ingreso, la estabilidad del ecosistema, la conservación de los recursos, la justicia social y la equidad en una ampliación de la definición que permite incluir a todos los sectores universitarios y no universitarios para que participen activamente. 5. La utilización de la comunicación social para que la población pueda tomar decisiones, con la debida información en lo concerniente a su salud individual, a la de su familia y a la de la comunidad⁹.

Quedan muchas tareas que hacer en donde se identifican grandes dificultades y resistencias al cambio, entre ellas; las provenientes del propio modelo educativo tradicional, los conceptos predominantes acerca del proceso de salud-enfermedad, con marcado

acento biológico y clínico y pobre interés en los determinantes sociales del proceso. Las expectativas de los profesionales de la salud y la de los docentes y sus influencias sobre las expectativas de los alumnos. El modelo asistencial dominante que limita o desvirtúa los intentos de integración docente-asistencial y de investigación. Los conflictos entre universidad y sistemas de salud. La inestabilidad, crisis socio-política y económica, la dificultad para la incorporación en las comunidades y la falta de experiencia de la Universidad para abordar el trabajo en comunidad y escenarios extramurales.

A pesar de todo, el proceso ya comenzó, supone otro modelo de Universidad, moderna, anticipadora, pertinente, participativa, crítica, comprometida y dispuesta a aceptar el reto.

BIBLIOGRAFIA

1. **ALADEFE, ALAFEM, OFEDO Y OPS-OMS:** Acta de la Reunión conjunta, Caracas, Venezuela, 11-12 Abril, 1988.
2. **Facultad de Medicina, UCV.:** Atención Primaria de Salud. Medicina Preventiva y Social. Un proyecto de línea curricular. 33 pp. multigr., junio, 1988.
3. **YEPEZ, P. (Edit):** La Universidad Latinoamericana y la Salud de la Población. Informe de los Núcleos Básicos Latinoamericanos para la Conferencia Integrada, La Habana, Cuba 3-7 de junio de 1991. Litobrit C.A., Caracas, Venezuela, pp 343.
4. **U.D.U.A.L., I.S.C.M. H, OPS-OMS:** Relato General. Conferencia Integrada, Universidad Latinoamericana y la Salud de la Población. La Habana, Cuba 3-7 junio, 1991, pp 19 Mimeog., junio 1991.
5. **Informe del Proceso de Análisis Nacional en base al I Encuentro Nacional. Bajo Seco: La Universidad Venezolana y la Salud de la población** Relatores: López Grillo, L., Rodríguez M., Núñez N., 1-4 de Noviembre 1989, p: 23-32.
6. **Facultad de Medicina, UCV, MSAS, OPS.:** Fortalecimiento de los Distritos Sanitarios Nº 1 y Nº 4 —Región Capital— como base para su transformación en Sistemas de Salud.(SILOS). pp 319, Mimeog. Caracas, Venezuela, julio 1991.
7. **MSAS:** Política de Recursos Humanos e Integración Docente-Asistencial. Declaración conjunta de principios relativa a la integración docente-asistencial, de investigación y de extensión del MSAS y los Institutos de Educación Superior. p: 19-22, Folleto, Caracas Venezuela, 19 de mayo de 1992.
8. **Machado Y:** Reforma Curricular en el Area de la Salud Pública, Experiencia y Resultados. Período 1989-1993. Facultad de Medicina, Escuela de Medicina Vargas, Cátedra de Salud Pública, UCV. pp 32, Multigr., Mayo, 1993.
9. **Málaga H:** La Universidad y su rol en los Programas de Salud en la Región. En: MSAS: Política de Recursos Humanos e Integración Docente Asistencial op. cit. p. 12-17.

PERSPECTIVAS DE LA MEDICINA INTERNA ¿MAS GENERALISTAS?

Dr. Carlos A. Moros Ghersi*

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna al definir la especialidad en 1973¹, tomó en consideración los aspectos esenciales del ejercicio de esa práctica profesional en nuestro país y por ello, la catalogó como una "especialidad general", de acuerdo a los criterios de la OMS

Esta tesis, implícita en los postulados de la Sociedad desde su creación en 1956 y ratificada en sus Congresos y Jornadas, llevó a la aprobación de una serie de Conclusiones y Recomendaciones contenidas en la Ponencia "Medicina Interna, Salud Pública y Universidad", presentada en la IV Congreso Venezolano de Medicina Interna efectuado en Cumaná en 1984², en las cuales se ratificaban ampliamente las características del ejercicio integral de la especialidad. Entre ellas es importante señalar la relativa a las metas de los cursos de Postgrado. En efecto, se puntualizó que dichos cursos "tienen como objetivo la formación de un Médico Internista Generalista, de permanencia en el sistema de atención médica por las necesidades sanitario-docentes de la nación".

Estos criterios ampliamente difundidos por la sociedad y que han sido objeto de muy diversos artículos en esta revista, constituyen la base fundamental para evaluar las necesidades actuales de Internistas. La cuestión a plantearse es entonces si hay o no requerimientos de Internistas Generalistas en los sistemas de salud, es decir si ellos son solicitados como profesiona-

les prioritarios para resolver los problemas que se le plantean a dichos sistemas. Un breve análisis de lo que esta ocurriendo en los Estados Unidos nos da la respuesta a esa pregunta.

En ese país, como señaló hace dos meses el Consejo Federal para la Medicina Interna³, la exigencia de Internistas Generalistas es de tal magnitud, que dicho Consejo ha desarrollado toda una agenda de trabajo con la finalidad de diseñar una estrategia que facilite incrementar el número de Internistas Generalistas existentes. Tal decisión obedece no solamente al hecho de la importancia que se le ha concedido al Internista desde hace mucho tiempo por los gerentes de la salud y por la comunidad, sino también a la apreciación —en el contexto de las reformas que se plantean— de que es un especialista capaz de combinar en su ejercicio, la ejecución de una "clínica humanística", acompañada de una gran capacidad diagnóstica y posibilidades de prestar cuidados primarios y de actuar como consultante, lo cual aunado a la calidad de la práctica que ejerce en la prevención de las enfermedades, en la promoción de la salud, en el cuidado continuo y en el manejo de pacientes con enfermedades avanzadas lo convierte en un recurso médico prioritario dentro de las tendencias actuales, generadoras de la reforma.

El reto es —puntualiza Rivo—⁴, aumentar el número de Internistas Generalistas, en una proporción mucho mayor a la prevalente hoy.

Petersdorf y Goitein⁵, señalan que dos de los puntos relevantes de la reforma Clinton: expansión del acceso

* Médico Internista. Profesor de la Escuela de Medicina Vargas Facultad de Medicina. UCV Ex-Rector de la UCV.

a la atención y el énfasis particular en dar respuesta a las necesidades de salud de la colectividad, conllevan indefectiblemente a la búsqueda de médicos que como los Internistas puedan prestar cuidados primarios y continuidad en la atención. Con estas premisas, la Asociación de Profesores de Medicina, el Colegio Americano de Médicos, la Sociedad Americana de Medicina Interna y el Consejo Federal de Medicina Interna han unido sus esfuerzos para tratar de conseguir que la mitad de los graduados en la categoría de "seniors", adquieran especialidades generales entre ellas la Medicina Interna.

Como puede suponerse los problemas para la consecución de ese objetivo son complejos ya que el porcentaje de los que se subespecializan es relevante, a tal punto que Petersdorf y Goitein anotan que la Medicina Interna está sirviendo como "un vehículo precursor de entrenamiento, para las subespecialidades". Igualmente reseñan la insatisfacción de los Internistas en el ejercicio de su práctica. En un reciente estudio que citan, se revela que el 90% de los Internistas estaban satisfechos con su ejercicio profesional cuando comenzaron pero que en el momento del estudio sólo 50% lo referían así. Mencionan entre otros factores, el ofrecimiento que reciben de "relativamente modestos ingresos". Cabe reseñar a título comparativo, que entre nosotros la subespecialización rebasa el 70% de los egresados de los cursos y que acorde al trabajo de Graterol y colaboradores⁶, "la especialidad se percibe como gratificante desde el punto de vista intelectual y práctico, sin embargo poco rentable desde el punto de vista económico".

En todo caso, después de este breve análisis podemos evidenciar que lejos de ser visualizada como una especialidad transitoria, la Medicina Interna, en su ejercicio integral es requerida por la acción que un médico así formado pueda tener en las respuestas que la comunidad exige de los sistemas de atención de la salud.

La cuestión radica en cómo vencer los obstáculos para que sea cuantitativamente relevante, lo cual exige, primero, una política definida por parte del Estado para su promoción, que incluya alicientes desde el punto de vista económico y en segundo lugar de cambios en los cursos de entrenamiento de los Internistas de manera que se capaciten en condiciones óptimas para prestar el tipo de cuidados médicos que se les exige, es decir que sus conocimientos, habilidades y destrezas tengan una base científica sólida, que mantengan una actitud cónsona con el papel que van a desempeñar y que las

experiencias educativas que se les imparta tengan la relevancia necesaria para hacer de la medicina ambulatoria, de los cuidados primarios, un aspecto central de su formación. Logrado como ha sido gran parte de los enunciados antes expuestos, sin duda que el último de ellos, es un desafío de los postgrados de Medicina Interna de tal manera, que es el centro de los debates en los Estados Unidos^{7, 8, 9}.

En Venezuela los problemas tienen otros matices. En efecto, si bien el requerimiento de Internistas sigue los mismos lineamientos antes mencionados, por cuanto las metas respecto a cobertura, eficiencia de la prestación de servicios y las consideraciones de costo/beneficio de las políticas de salud son similares, la Medicina Interna venezolana no ha recibido por parte del Gobierno el mismo apoyo que en Estados Unidos. Bastaría decir que mientras en ese país se realizan análisis constantes como algunos de los citados, con participación oficial, que buscan tomar medidas para incrementar los Internistas, aquí todavía estamos luchando por lograr la representación institucional de la Medicina Interna, es decir, la puesta en práctica de la División de Medicina Interna, que si bien fue creada y publicada su constitución en la Gaceta Oficial durante la gestión del Dr. Manuel Adrianza como Ministro de Sanidad y Asistencia Social, todavía no está funcionando, no se ha nombrado al Director, es decir, no existe.

La falta de vitalidad que ello imprime a los planes y programas para la utilización de los Internistas en los ambulatorios y en los centros hospitalarios se ve agravada por las consecuencias que trae esa indefinición en la subespecialización de los egresados, quienes no encuentran al terminar sus postgrados una estructura que los acoja dentro de la organización del Ministerio. Ese factor motiva la tendencia a buscar otras vías de realización y si bien no es por supuesto el único elemento causal de ese fenómeno, tiene sin duda un peso muy importante, como lo hemos señalado antes. El esfuerzo de los Cursos de Postgrado universitarios que hoy llegan a 17, en los cuales se forman 100 Internistas por año no encuentra así respuestas adecuadas en el Sistema de Salud^{11, 12}.

Sin embargo, podemos afirmar que la Sociedad no ha estado nunca pasiva ya que a la vez que ha mantenido una lucha titánica por la reinstauración de la representación institucional de la especialidad, ha tenido igualmente una posición de análisis y reforma en lo que se refiere al proceso de formación de los Internistas y a la urgencia de introducir transformaciones que los capaciten mejor para la atención ambulatoria, base de

su desarrollo futuro y para la formación en lo cognoscitivo, en sus destrezas y actitudes en el marco conceptual de la Medicina Interna Generalista. Así lo prueban diversos eventos realizados, entre ellos el Seminario Nacional sobre la Enseñanza de Postgrado de Medicina Interna, publicado en esta revista^{12, 13, 14, 15, 16} y la ponencia sobre el análisis de los diseños curriculares de los cursos presentada en el VII Congreso^{17, 18, 19, 20, 21, 22}, así como también la circunstancia de que prácticamente en todos los Congresos se han discutido asuntos relativos al IV nivel de la Medicina Interna. Podemos concluir, que las vías a tomar en nuestro país para que los Internistas Generalistas cumplan el papel que las tendencias actuales en salud le exigen son dos: primero, que el Estado entienda como así ha ocurrido en los Estados Unidos, que ellos constituyen un recurso de primer orden para conseguir las ansiadas metas de cobertura, eficacia de la prestación médica y atención de problemas específicos de las colectividades. Un índice de esa comprensión sería el inmediato nombramiento del Director de la División de Medicina Interna del MSAS y de la formulación de planes para la promoción y la expansión de la especialidad y segundo, la intensificación de los cambios en el entrenamiento de los Internistas ya pautados en las Conclusiones de la ponencia central del VII Congreso de Medicina Interna²³ para que ellos se adapten con propiedad a los desafíos que se les plantean.

No podemos decaer en la lucha de hacer realidad estas posiciones.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Circular A. 1973.
- 2) Moros-Ghersí, CA; Castillo, FE; Moros Guédes, J; Montes de Oca, I; Wuani, H: Medicina Interna, Salud Pública y Universidad. Ediciones del Rectorado UCV. 1984.
- 3) Federated Council for Internal Medicine: Generating More Generalists: An agenda of renewal for Internal Medicine. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119 (11): 1125-29.
- 4) Rivo, MI: Internal Medicine and the journey to medical generalism. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 146-52.
- 5) Petersdorf, RG; Goitein, L: The future of Internal Medicine. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119 (11): 1130-37.
- 6) Graterol, L.; Castro, R.; Blanco, G.; López, G.: Medicina Interna. Visión de la Especialidad por parte del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". *Med. Intern. (Caracas)* 1993; 9 (4): 145-51.
- 7) Fallon, HJ: Residency Reform: a perspective from the Association of Professors of Medicine. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116 (12 part 2): 1041.
- 8) Wartman, SA; O'Sullivan, PS; Cyr MG: Ambulatory — based Residency Education: improving the congruence of teaching, learning and patient care. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116 (12 part 2): 1071-75.
- 9) Levey, GS: Changing the Curriculum for Internal Medicine Residency Training. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116 (12 part 2): 1046-50.
- 10) Moros-Ghersí, CA: La Medicina Interna en Proyección de su práctica a nivel nacional e internacional. Nuevas perspectivas de la Medicina Interna. Eficiencia del Internista en los nuevos modelos de la atención de la salud. EN: Moros-Ghersí, CA: Medicina Interna, Salud Pública y Universidad. Op. cit.
- 11) Moros-Ghersí, CA: La enseñanza de Postgrado de Medicina Interna. Análisis histórico-Estado actual. *Med. Intern. (Caracas)* 1988; 5 (3-4): 91-95.
- 12) Ibidem.
- 13) Castillo, FE: Análisis histórico de los cursos de postgrado médicos. *Med. Intern. (Caracas)* 1988; 4(3-4): 100-105.
- 14) Wuani, H.: Programa mínimo de las residencias de Postgrado de Medicina Interna (Caracas) 1988; 4(3-4): 114-117.
- 15) Montes de Oca: Nuevas Tendencias en la Práctica de la Medicina Interna. Su proyección en la enseñanza de la especialidad. *Med. Intern. (Caracas)*; 1988 4(3-4) 118-126.
- 16) Conclusiones Primer Seminario Nacional sobre los Postgrados de Medicina Interna. *Med. Intern. (Caracas)* 1988 4(3-4): 127-128.
- 17) Moros Ghersi, CA: El currículo como estrategia en la formación de los Internistas. *Med. Intern. (Caracas)* 1992; 8(4): 149-155.
- 18) Sekler E. Essenfeld de; Montes de Oca, I.: Análisis curricular de los postgrados universitarios de Medicina Interna en Venezuela. *Med. Intern. (Caracas)* 1992; 8(4): 156-161.
- 19) Editorial: Objetivos de la ponencia central del VII Congreso sobre el análisis curricular de los cursos de postgrado universitarios. *Med. Intern. (Caracas)* 1993; 9 (1):5.
- 20) López, JE; Marcano, M.: La formación doctrinaria y el perfil del Internista en el proceso de renovación curricular. *Med. Intern. (Caracas)* 1993; 9 (1): 6-12.
- 21) Navarrete, L.: Experiencia de la aplicación de la estrategia de la Atención Primaria a través de un equipo de salud, en el postgrado de Medicina Interna de la Escuela de Medicina de la Universidad de Oriente. *Med. Intern. (Caracas)* 1993; 9 (1): 14-14.
- 22) Prado R., Castro, R.: Hacia una transformación de los Currículos en las perspectivas de las funciones del Internista. *Med. Intern. (Caracas)* 1993; 9 (1):15-18.
- 23) Conclusiones y recomendaciones de la Ponencia: Análisis de los Diseños Curriculares de los postgrados universitarios de Medicina Interna en Venezuela *Med. Intern. (Caracas)* 1993; 9(1): 19-23.

STREPTOCOCCUS PNEUMONAE. EVALUACION DE LA RESISTENCIA A LA PENICILINA EN CEPAS VENEZOLANAS*

Dres. Néstor Da Costa, Lisbeth Gracia, Manuel Guzmán**,
Zaira Adames y Licenciados: Altgracia Merentes y José Rodríguez

RESUMEN

Se estudiaron 108 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de muestras clínicas provenientes de pacientes referidos a los laboratorios de Microbiología de los Hospitales Vargas, Centro Médico y Clínicas Caracas durante el período comprendido entre los meses de Enero de 1993 a Agosto de 1993.

Una vez verificada la identificación de las cepas objeto de este estudio, se determinó la sensibilidad a Penicilina, Eritromicina, Cefotaxima, Cloranfenicol, Vancomicina y Fosfomicina mediante el método de difusión en agar. Se utilizó como predictor de sensibilidad a la Penicilina, el disco de Oxacilina de 1 µg.

Se determinó la Concentración inhibitoria Mínima (C.I.M.) a la Penicilina a 8 cepas utilizando el método E

test y se comparó con las C.I.M. para Cefotaxima y Eritromicina.

Utilizando el disco de Oxacilina; 92,60% de las cepas fueron sensibles a Penicilina. Si se hubiera utilizado el disco de Penicilina como predictor de sensibilidad, un número menor (87,04%) hubiera sido categorizado como sensible. Para Eritromicina y Fosfomicina la sensibilidad fue de 95,37% y 99,07% respectivamente, para el resto de los antibióticos la sensibilidad fue del 100%.

Con la determinación de la C.I.M. con el método E test se demostró que las cepas con sensibilidad disminuida tenían una C.I.M. de 0,125 µg./ml. Las C.I.M. para la Penicilina en 7 cepas sensibles estuvieron entre 0,008 y 0,016 µg./ml.

Las C.I.M. para Cefotaxima y Eritromicina en la cepa con sensibilidad disminuida fueron 0,023 y 0,064 mg./ml. respectivamente, mientras que para las cepas sensibles fue de 0,004 a 0,008 mg./ml. para Cefotaxima y entre 0,064 a 0,094 para Eritromicina.

PALABRAS CLAVES: Antibióticos. Resistencia Bacteriana. Infecciones. Penicilinas.

* Trabajo presentado por el Dr. Néstor R. Da Costa V. ante la Ilustre Universidad Central de Venezuela para optar al título de Especialista en Medicina Interna. Ganador del Premio Mejor Trabajo presentado como tesis de grado en las XI Jornadas de Egresandos de postgrado otorgado por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna el 26 de Noviembre de 1993.

** Tutor. Servicio de Medicina III y Unidad de Infectología Departamento Médico. Hospital Vargas de Caracas y Hospital Privado Centro Médico de Caracas. Recibido para publicación: Febrero de 1994.

ABSTRACT

One hundred and eight strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated in clinical samples from patients referred to the laboratories of microbiology of the Hospital Vargas, Centro Médico and Clínicas Caracas between January to August 1993, were studied.

Once verified the identification of the strains object of this study the sensitivity to Penicillin, Erythromycin, Cefotaxime, Chloramphenicol, Vancomycin and Fosfomicin through the diffusion method in agar, was used to predict the sensitivity to penicillin. The minimal inhibiting concentration (M.I.C.) was determined to penicillin to 8 strains using the tapes method E test and this was compared with the M.I.C. for Cefotaxime and Erythromycin.

Using the disk of Oxacillin; 92,60% of the strains were sensitive to Penicillin. If we had used the Penicillin disk to predict the sensitivity, a small number (87,04%) would have been catalogued as sensitive. For Erythromycin and Fosfomicin the sensitivity was of 95,37% and 99,07% respectively and for the rest of the antibiotics the sensitivity was of the 100%.

With the determination of the M.I.C. with method E test it was demonstrated that the strains with reduced sensibility had an M.I.C. of the 0,125 µg./ml. The M.I.C. for the Penicillin in 7 sensitive strains were among 0,008 and 0,016 µg./ml. The M.I.C. for Cefotaxime and Erythromycin in the strains with reduced sensibility were 0,023 and 0,064 µg./ml. respectively, for the sensitive strains was 0,004 to 0,008 µg./ml. for Cefotaxime and among 0,064 to 0,094 µg./ml. for Erythromycin.

KEY WORDS: Antibiotics. Bacterial Resistance. Infections. Penicillins.

INTRODUCCION

El *Streptococcus pneumoniae*, continua siendo líder en infecciones del tracto respiratorio, así como causa frecuente de meningitis, septicemia y otras infecciones severas. La enfermedad neumocócica¹ se ubica entre las 10 primeras causas de muerte en los Estados Unidos y los índices de fatalidad por caso en las infecciones bacteriémicas son de alrededor del 20 al 25% en la neumonía^{2,3} y 30% en la meningitis^{4,5,6}. La causa más común de neumonía extra hospitalaria, el *Streptococcus pneumoniae*, es el segundo patógeno

más común de meningitis bacteriana y produce más de la mitad de las otitis media en los niños.

A pesar de que las muertes por enfermedad neumocócica bacteriémica ocurre con menor frecuencia ahora que en la era pre-antibiótica, los índices de fatalidad por casos, siguen siendo mucho más altos de lo esperado.

Por más de cuatro décadas, la Penicilina ha sido el antimicrobiano de elección en el tratamiento de las infecciones neumocócicas, reduciendo en forma importante la morbi-mortalidad causada por esta enfermedad. Durante la década de los cincuenta no se reportaron casos de sensibilidad disminuida a la Penicilina. Hasta ese momento no se realizaron en forma rutinaria pruebas de sensibilidad a esta bacteria en los laboratorios clínicos.

En el caso de los β lactámicos es bien conocida la resistencia mediada por plásmidos. Sin embargo, la introducción de los antibióticos en la medicina clínica durante las últimas cinco décadas ha favorecido la diseminación de los genes de resistencia a los antibióticos mediante elementos genéticos móviles, es decir, plásmidos y trasposones. El otro mecanismo de resistencia es la producción de β lactamasas por el cromosoma.

El neumococo puede producir estas enzimas, sin embargo, éste no es el mecanismo más importante de resistencia. La resistencia es debida a cambios o alteraciones en la afinidad de las enzimas o proteínas ligadoras de Penicilina localizadas en la membrana citoplasmática que son blanco de los antibióticos β lactámicos.

Las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a Penicilina aislada en Sudáfrica en 1980 por Hakenbeck⁴² presentaban varias alteraciones en sus proteínas fijadoras de Penicilina, entre las cuales cabe citar, menor afinidad de algunas de ellas. pérdida de otras y aparición de algunas que no se encuentran en las células más sensibles. Existe otro mecanismo de resistencia descrito para el neumococo como el fenómeno de tolerancia a la Penicilina, siendo las cepas tolerantes aquéllas que no son lisadas y mueren muy lentamente al ser expuestas a concentraciones superiores a la Concentración Inhibitoria Mínima (C.I.M.), esto se ha pretendido relacionar con alteraciones en el sistema de autolisinas por haberse encontrado defectos en el mismo en las cepas resistentes a la Penicilina.

Además de la aparición de resistencia a Penicilina, existen reportes que durante años han puesto en evidencia la resistencia del neumococo a diversos antibióticos como Tetraciclina, Cloranfenicol, Eritromicina, Oxacilina y Clindamicina. Si bien el desarrollo de resistencia a los antibióticos puede considerarse inevitable, el uso racional de éstos puede retardar su aparición.

Durante las dos últimas décadas se han hallado neumococos moderada y altamente resistentes a la Penicilina sola, así como neumococos con resistencia múltiple a distintos antibióticos en todo el mundo^(12, 13, 14). La prevalencia de la resistencia relativa comunicada en las cepas aisladas varía de 1 a 60%, aunque los índices mayores de aparición se han limitado a la Unión Sudafricana^{15, 16, 17, 18, 42}.

Las primeras cepas aisladas de neumococos penicilino resistentes fueron detectadas en Boston en 1.964 y en Australia y Nueva Guinea entre los años 1.967 y 1.970, desde entonces se han comunicado nuevos hallazgos en muchos países, incluyendo Reino Unido, España, Suiza, Japón, Canadá, Polonia e Israel^{41, 42, 43, 44, 45}.

Se han definido nuevos criterios para las pruebas de sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae*. Aún cuando el método de difusión de Kirby y Bauer^{19, 20} es la técnica utilizada para determinar neumococos resistentes, existen recomendaciones técnicas para detectarlos: utilizando el disco de Oxacilina de 1 µg²⁰ se ha demostrado que aquellas cepas que presenten una zona de inhibición mayor o igual a 20 mm. son sensibles a Penicilina (C.I.M. < 0,06 µg./ml); una zona de inhibición menor o igual a 19 mm. puede considerarse como evidencia presuntiva de resistencia intermedia o franca resistencia a la Penicilina; sin embargo, el disco de Oxacilina no permite diferenciar neumococos mediana o altamente resistentes (C.I.M. mayor o igual a 0,1 µg./ml. y C.I.M. mayor o igual a 2 µg./ml. respectivamente), es por ello que a toda cepa que se encuentre con este diámetro, se le debe realizar el método de Concentración Inhibitoria Mínima (C.I.M.) para confirmar la resistencia²¹.

Estos datos subrayan la necesidad de probar la susceptibilidad a la penicilina de los aislados neumocócicos de muestras obtenidas de pacientes con infección demostrada por cultivo de las mismas. Ello ha motivado la realización del presente trabajo cuya atención se fijó en los siguientes objetivos:

1. Determinar la sensibilidad del *Streptococcus pneumoniae* a la Penicilina utilizando el método de difusión en agar con el disco de Oxacilina de 1 mg. y comparar sus resultados con los obtenidos con el disco de Penicilina de 10 Unidades.
2. Determinar la sensibilidad del *Streptococcus pneumoniae* a un grupo de cinco antibióticos empleados en la práctica clínica con el método de difusión en agar.
3. Seleccionar cepas representativas de grupos de *Streptococcus pneumoniae* que resulten sensibles y resistentes a la Penicilina, determinar la Concentración Inhibitoria Mínima (C.I.M.) con el método E test y comparar estos datos con los antibióticos Cefotaxima y Eritromicina.
4. Demostrar, comparando con estudios anteriores realizados en Venezuela, si la resistencia a la Penicilina se ha incrementado con el transcurso del tiempo.

MATERIALES Y METODOS

Esta investigación comprende el estudio de 108 cepas de *Streptococcus pneumoniae* (neumococos) aisladas de muestras clínicas provenientes de pacientes referidos a los laboratorios de Microbiología de los Hospitales Vargas, Centro Médico y Clínicas Caracas durante el período de tiempo Enero de 1.993 a Agosto de 1.993, las muestras provenían de líquido cefalorraquídeo, sangre, líquido pleural, secreción ótica, secreción conjuntival, secreción nasal, lavado bronquial, faringe, seno maxilar y esputo.

El procesamiento de las muestras se realizó en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Privado Centro Médico de Caracas y el mismo se llevó a cabo mediante las técnicas conocidas²².

Se utilizaron discos de papel de un grupo de siete antibióticos con las siguientes concentraciones:

Penicilina G (10 unidades), Oxacilina (1 µg), Cefotaxima (30 µg), Cloranfenicol (30 µg), Vancomicina (30 µg), Eritromicina (15 µg) y Fosfomicina (50 µg).

Se tomaron como criterio de sensibilidad disminuida las siguientes medidas en mm. para los antibióticos utilizados²⁴:

Penicilina	< 28 mm.
Oxacilina	< 20 mm.
Cefotaxima	< 23 mm.
Cloranfenicol	< 18 mm.
Vancomicina	< 12 mm.
Eritromicina	< 23 mm.
Fosfomicina	< 15 mm.

Se determinó la Concentración Inhibitoria Mínima (C.I.M.) a la Penicilina, Cefotaxima y Eritromicina por el método de cintas E test (AB Biodisk, Solna, Sweden)^{68, 69, 70, 71}: Este método está basado en la difusión de un gradiente de concentración continuo de un agente antimicrobiano en una cinta de plástico que se introduce en un medio de agar. Las placas de control se sembraron en último término para asegurar que hubo microorganismos viables durante todo el procedimiento. Se colocó la cinta con los antibióticos conocidos a las siguientes concentraciones:

ANTIBIÓTICO: CONCENTRACIÓN (µg/ml.)

Penicilina G	0,002 a 32
Cefotaxima	0,002 a 32
Eritromicina	0,016 a 256

Después de la incubación se forma un elipse alrededor de la cinta. Se consideró como Concentración Inhibitoria Mínima (C.I.M.) la más baja concentración del antibiótico que inhibe el crecimiento macroscópico que corresponde con el punto donde se inserta el elipse a la cinta. Se tomaron los siguientes criterios para la determinación de la sensibilidad a la penicilina G, Cefotaxima y Eritromicina:

PENICILINA G:

Cepas susceptibles: C.I.M. < 0,06 mg/Lt.
Resistencia Intermedia: C.I.M. entre 0,1 y 1,0 mg/Lt.
Resistencia verdadera: C.I.M. > 2,0 mg/Lt.

CEFOTAXIMA:

Cepas susceptibles: < 8 µg/ml.
Cepas resistentes: > 64 µg/ml.

ERITROMICINA:

Cepas susceptibles: < 0,5 µg/ml.
Cepas resistentes: > 8 µg/ml.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos fueron recopilados en forma manual, agrupados en cuadros y expresados en gráficos de barras.

La medida de resumen utilizada para los datos estadísticos fue el porcentaje y el análisis se realizó con la prueba de Chi cuadrado.

RESULTADOS

Cuadro 1. Procedencia clínica de 108 cepas de *S. pneumoniae* Enero 1993 - Agosto 1993

Procedencia	Número de cepas	%
Espito	33	30,6
Secreción nasal	31	28,7
Secreción ótica	09	08,3
Faringe	09	08,3
Hemocultivo	08	07,4
Líquido pleural	05	04,6
L.C.R.	04	03,7
Secreción bronquial	04	03,7
Secreción ocular	04	03,7
Seno maxilar	01	00,9
TOTAL	108	100,0

En el Cuadro 1 podemos apreciar la procedencia clínica de las 108 cepas de *Streptococcus pneumoniae* incluidas en este estudio, predominando las provenientes de esputo y secreción nasal (30,6 y 28,7% respectivamente) esto representó el 59,26% del total de muestras procesadas. El menor número de muestras provenían de punción de seno maxilar (0,9%).

El mayor número de cepas aisladas en el Hospital de Clínicas Caracas correspondió a las provenientes de secreción nasal, mientras que en el Centro Médico de Caracas y Hospital Vargas correspondió a esputo.

Se procesaron 14.174 muestras, de las cuales el *S. pneumoniae* representó el 2,19%. El mayor número de cepas estudiadas provenía del Hospital de Clínicas Caracas (n = 48), en segundo lugar destaca el del Hospital privado Centro Médico de Caracas (n = 43), esto representó 0,82 y 0,81% del total de muestras procesadas durante el período de tiempo estudiado. Solo 17 de las muestras fueron aisladas en el Hospital Vargas de Caracas, (0,56% de un total de 3.042 muestras procesadas en dicho Centro).

Como se evidencia en el estudio, de las 108 cepas de *S. pneuminae* estudiadas, el 92,60% (n = 100)

resultaron sensibles a Penicilina mediante el uso del disco de Oxacilina de 1 µg. El restante 7,41% (n = 8) resultó resistente, con diámetros menores de 19 mm. Cabe señalar que este disco de Oxacilina se utilizó en este estudio como predictor de la sensibilidad a Penicilina G.

Para el resto de los antibióticos utilizados en el estudio, la resistencia encontrada fue del 4,63% (n = 5) para Eritromicina y 0,93% (n = 1) para Fosfomicina. No se encontró resistencia a los antibióticos Cefotaxima, Cloranfenicol y Vancomicina.

El 12,96% de las cepas (n = 14) demostraron ser resistentes a la Penicilina con la utilización del disco de 10 U., mientras que para el caso de la utilización del disco de Oxacilina de 1 µg. la resistencia fue de 7,41% (n = 8).

Si separamos las cepas por Laboratorio, encontramos variación en la sensibilidad del *S. pneumoniae*. En el Hospital de Clínicas Caracas; 6,25% de las cepas (n = 3) resultaron con sensibilidad disminuida a Penicilina y Eritromicina. En el Hospital Privado Centro Médico el 4,65% de las cepas (n = 2), resultaron con sensibilidad disminuida a Penicilina; 4,65% (n = 2)

resistente a Eritromicina y 2,33% (n = 1) fueron resistentes a Fosfomicina, mientras que en el Hospital Vargas de Caracas, 17,65% (n = 3) fueron resistentes a Penicilina.

Como lo muestra el Cuadro 2, existe una estrecha correlación entre la zona de inhibición en mm. utilizando el disco de Oxacilina de 1 µg. como predictor de la sensibilidad a la Penicilina y la Concentración Inhibitoria Mínima en mg/ml. utilizando el método E test. La procedencia clínica de las cepas halladas en este estudio con sensibilidad disminuidas a la penicilina, utilizando el disco de Oxacilina de 1µg., fueron: Espudo (n =4), Secreción nasal (n = 2), Faringe (n = 1) y Hemocultivo (n = 1).

Estas cepas fueron resistentes para el disco de Oxacilina de 1 µg. con diámetros menores de 19 mm. No se encontró ninguna Cepa altamente resistente a Penicilina cuando se utilizó en método E test.

Para las cepas en las cuales se midió sensibilidad a los Antibióticos Cefotaxima y Eritromicina con el método E test, las Concentraciones Inhibitorias Mínimas fueron las siguientes:

Cefotaxima: C.I.M.: 0,004 a 0,023 µg/ ml.
Eritromicina: C.I.M.: 0,064 a 0,094 µg/ ml.

Cuadro 2.

Concentración Inhibitoria Mínima de 108 cepas de *S. pneumoniae* a la Penicilina G, Cefotaxima y Eritromicina por el método de E test. Enero 1.993 - Agosto 1.993

CEPA:	PENICILINA G: (Utilizando disco de Oxalina de 1 mg) Sensibilidad (mm) C.I.M. (µg/l)		CEFOTAXIMA: Sensibilidad (mm) C.I.M. (µg/l)		ERITROMICINA: Sensibilidad (mm) C.I.M. (µg/l)	
	15313	10	0,125	45	0,023	46
9158	38	0,008	42	0,006	40	0,064
5838	40	0,008	38	0,006	32	0,064
4119	30	0,008	40	0,008	36	0,064
5837	22	0,016	47	0,004	40	0,064
9150	35	0,008	50	0,006	30	0,064
4911	37	0,008	45	0,006	42	0,064
6711	30	0,008	36	0,008	40	0,094

DISCUSIÓN

Las bacterias pueden desarrollar mecanismos de resistencia a una diversidad de agentes para el tratamiento de las infecciones²⁸, es el caso de muchas bacterias que inicialmente eran sensibles a la terapia convencional y que luego se incorporan al problema de la sensibilidad disminuida a algunos antibióticos utilizados en la práctica médica^{29, 30, 31}, entre ellas el *Streptococcus pneumoniae*.

Desde el descubrimiento de la primera cepa resistente a la Penicilina en Boston en 1.964^{32, 33, 37, 38}, se han realizado investigaciones en todo el mundo para conocer la sensibilidad del *Streptococcus pneumoniae* a diversos antibióticos^{41, 42, 43, 44, 45, 46}, especialmente a los antibióticos β lactámicos como la Penicilina^{47, 48, 50}, droga que a pesar del tiempo se sigue considerando como fármaco de primera elección en el tratamiento de las infecciones donde el neumococo se involucre como responsable de la misma^{51, 52, 53, 54, 55}.

También se ha descrito resistencia a Cefalosporinas de tercera generación como Ceftriaxone en el tratamiento de meningitis⁶⁷.

En este estudio se demuestra la utilidad del Método de Kirby y Bauer (Método de difusión en agar) en la determinación de cepas de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina utilizando el disco de Oxacilina de 1 μ g., definiendo la zona de inhibición con un valor de 19 mm.. Esto permite la selección inicial de cepas resistentes a la Penicilina, las cuales se hubieran podido considerar como sensibles si se hubiese tomado en cuenta criterios dados por el Comité Nacional para la Estandarización de los Laboratorios Clínicos (NCCLS) en publicaciones anteriores donde definen la zona de inhibición como igual o mayor de 12 mm.

Este último se ha utilizado como predictor de la sensibilidad del *S. pneumoniae* a la Penicilina en estudios realizados con anterioridad⁶⁶. Lo mismo no puede decirse con respecto al disco de Penicilina que aun se sigue utilizando en algunos laboratorios de Bacteriología del País, ya que se ha podido demostrar con estudios serios que la pérdida o disminución de la sensibilidad a la Penicilina G pasa desapercibida con el uso de este disco. Además, el método de dilución en agar establece halos límites para estreptococos (no enterococos), no así para el neumococo. A pesar de ello

son muchos los estudios realizados donde los autores sugieren un diámetro de inhibición de 35 mm. para *S. pneumoniae* con el disco de Penicilina de 10 U. en vez del diámetro utilizado de 28 mm. dado por el método de difusión para estreptococos no enterococos^{24, 58, 59, 60, 61, 62}.

Este estudio confirma la existencia de ocho cepas (7,41%) de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina, sin embargo estudios anteriores realizados en el país²⁰ revelan una variación en los resultados; 12% en 1.985 (100 cepas) y 21,9% en 1.990-91 (32 cepas). La Concentración Inhibitoria Mínima para las 8 cepas estudiadas utilizando el método E test osciló entre 0,004 y 0,125 μ g./ml. Sin embargo es importante señalar que las infecciones causadas por este microorganismo pueden no responder al tratamiento con Penicilina a dosis convencionales. Es de resaltar que estas cepas también tuvieron sensibilidad disminuida a la Oxacilina al utilizar el método de difusión del disco, lo que demuestra que existe una buena correlación entre los dos métodos.

Se ha demostrado la existencia de una estrecha correlación entre el diámetro de la zona de inhibición cuando se realiza la prueba de sensibilidad por el método de difusión en agar (Kirby y Bauer) y la Concentración Inhibitoria Mínima por el método de E test como lo demuestran otros estudios^{68, 69, 70, 71}. Esta correlación se pierde cuando se utiliza el disco de Penicilina de 10 U. y 28 mm. como diámetro límite, por lo que podríamos predecir que cepas de *S. pneumoniae* tendrán sensibilidad disminuida a la penicilina utilizando el disco de Oxacilina de 1 μ g. y una zona de inhibición de 20 mm.

La identificación rápida y oportuna de infecciones causadas por cepas de *S. pneumoniae* resistentes a Penicilina o a otros antibióticos, hará posible la terapéutica adecuada de estos pacientes y reducirá la mortalidad, ya que el tratamiento con antibiótico no adecuado o en dosis sub óptimas prolongará el curso de la enfermedad y promoverá la aparición de complicaciones que podrían ser mortales, especialmente en infecciones severas como septicemia y meningitis.

CONCLUSIONES

De acuerdo a las evidencias de este estudio podemos concluir:

1. Se confirman observaciones previas de la existencia en Venezuela de cepas de *Streptococcus*

pneumoniae con sensibilidad disminuida a la Penicilina.

2. El disco de Oxacilina de 1 µg. con zona de inhibición menor o igual a 19 mm. es mejor predictor de la resistencia a la Penicilina que el disco de 10 U. de Penicilina.
3. Existe una buena correlación entre la utilización del método de difusión en agar con el disco de Oxacilina de 1 µg. y la realización de la Concentración Inhibitoria Mínima (C.I.M.) con el método de E test.
4. No hay incremento en la resistencia a la penicilina comparando con estudios realizados en nuestro país. Cabe señalar que la literatura mundial reporta porcentajes de resistencia que oscilan entre 1 y 60%.
5. Se debe realizar el método de difusión en agar con el disco de Oxacilina de 1 µg. utilizando el criterio de 19 mm. o menos como sensibilidad disminuida a la Penicilina, a toda cepa de *S. pneumoniae* aislada de muestras clínicas ya que la identificación rápida y oportuna de las cepas resistentes hará posible la terapéutica adecuada de estos pacientes y evitará las potenciales complicaciones.
6. Es evidente la necesidad de estudios de vigilancia sobre la resistencia bacteriana a largo plazo para detectar las cepas con sensibilidad disminuida a Penicilina y evaluar la utilidad de los diversos antibióticos alternativos.
7. En este estudio, Cefotaxima, Vancomicina y Cloranfenicol parecen elección adecuada en las cepas con sensibilidad intermedia.

BIBLIOGRAFIA

1. Mufson, Maurice A, Streptococcus pneumoniae En: Mandell - Douglas - Bennett, Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica, Tercera Edición, Editorial Panamericana, 1.991, vol. II: 1.625 - 37.
2. Finch, R.G., Epidemiological features and chemotherapy of community acquired respiratory tract infections. J. Antimicrob. Chemother. 1.990; 26 (Suppl) E: 53 - 61.
3. Reinert, R. R., Kaufhold, H. Penicillin resistant pneumococcus in community acquired bacteremic. Infection 1.992; 20 (4): 238 - 9.
4. Garrait, V., Vassal, T., Guidet, B., Offenstad., G., Pneumococcal pneumonia resistant to penicillin. Rev. Pneumol. Clin. 1.991; 47 (5): 214 - 6.
5. Alonzo Palacio, J., Madrigal Diez, V., García Fuentes, M. Meningitis caused by multiresistant pneumococcus. An. Esp. Pediatric. 1.992; 36 (4): 320 - 2.
6. Waghorn, D. J. Meningitis due to a multiply resistant pneumococcus. J. R. Soc Med. 1.992; 85 (2): 113 - 4
7. Huang, F. Y., Sun, W., Kao, H., Lee, H. Penicillin resistant pneumococcal meningitis: report of two cases. Acta Pediatr. Sin. 1.991; 32 (5): 319 - 24.
8. Caruntu, F., Streinu Cercel, A., Caruntu, V., Angelescu, C., Possibilities of perfecting antimicrobial therapy. Dynamics of penicillin G concentrations in the cerebro spinal fluid in purulent meningitis. Med Interne. 1.990; 28 (2): 157 - 62.
9. Mayer, K. H., Opal, S., Madeiros, A. Mecanismo de resistencia a los antibióticos En: Mandell - Douglas - Bennett, Enfermedades infecciosas, Principios y Prácticas, Tercera edición, Editorial Panamericana, 1.991, Vol. I: 227 - 37.
10. Verhoef, V., Fleet, A. A child with pneumonia caused by a multiresistant pneumococcus. Ned Tijdschr Geneskd. 1.990; 134 (15): 770 - 2.
11. Wingarth, R., Markiewics, Z., Gilbert, D., Meningitis due to penicillin resistant Streptococcus pneumoniae in adult. Rev Infect Dis. 1.990; 12 (1): 118 - 24.
12. Berry, A., Lock, R., Hasman, B., Paton, J. Contribution of autolysin to virulence of Streptococcus pneumoniae. Infect Immun. 1.989; 57 (8): 2.324 - 30.
13. Rottenstreich, E., Raz, R. Change in the susceptibility of the pneumococcus is still penicillin the drug of choice. Harefuah 1.989; 116 (7): 374 - 7.
14. Berry, A., Yother, J., Briles, D., Hansman, D., Paton, J. Reduce virulence of a defined pneumolysin negative mutant of Streptococcus pneumoniae. Infect. Immun. 1.989; 57 (7): 2.037 - 42.
15. Shigeno, H., Yamasaky, T., Nagai, H., Goto, Y., Tashiro, T., Nasu, M., Noji, Y., Okonogi, K. A case of penicillin resistant pneumococcal pneumoniae and penicillin binding proteins of the clinical isolate. Kansenshogaku Zasshi. 1.992; 66 (4): 508 - 15.
16. Chalkley, L., Schuster, C., Potgieter, E., Hakenbeck, R. Relatedness between Streptococcus pneumoniae and viridans streptococci: transfer of penicillin resistance

- determinants and immunological similarities of penicillin binding proteins. *FEMS Microbiol Lett.* 1.991; 69 (1): 35-42.
17. Klugman, K. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin. Microbiol. Rev.* 1.990; 3 (2): 171-96.
 18. Sato, K., Mimura, M., Penicillin insensitive and resistant *Streptococcus pneumoniae* infection in children. *Kansenshogatu Zasshi.* 1.989; 63 (3): 189-94.
 19. Thornsberry, Clyde. Susceptibility Testing: General Considerations. En: *Manual of Clinical Microbiology*. Fifth Edition, 1.991. American Society for Microbiology. Chap. 107: 1059 - 64.
 20. Isenberg, Henry. Recomendations for the isolation of bacteria for clinical specimens. En: *Manual of Clinical Microbiology*. Fifth, Edition, 1.991. American Society for Microbiology. Chap. 26: 216 - 21.
 21. Gómez, M. J. Resistencia a los antimicrobianos y serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en cinco hospitales de Caracas. *Boletín de la Sociedad Venezolana de Microbiología.* 1.992; 12 (1): 5 - 10.
 22. Barry, Arthur. Procedure for Testing Antimicrobial Agents in agar Media: Theoretical Considerations. En: *Antibiotic in Laboratory Medicine*. Lorian Victor. William and Wilkins, Second Edition, 1.986. Chap. 1: 1 - 26.
 23. Acar, J., Golteins, F. W. Disk Susceptibility Test. En: *Antibiotic in Laboratory Medicine*. Lorian Victor. Williams and Wilkins, Second Edition, 1.986, Chap. 2: 27 - 63.
 24. Barry, A., Thorsberry, C. Susceptibility Test: Difusion test Procedure. En: *Ballows, A., Shadomy, H.J. Manual of Clinical Microbiology*, 5th Edition 1.991; pp: 1117 - 25. American Society for Microbiology.
 25. Camel, Fayad. *Estadística Médica y Planificación de la Salud*. Consejo de Publicaciones de la Universidad de los Andes, Mérida - Venezuela, 1.991. Tomos I y II.
 26. Read Robert, C. Pathogenesis of Respiratory Infections. *Infect. Disease.* 1.993; 6 (2): 141 - 5.
 27. Cooksey, R., Swenson, J., Clark, N., Thornsberry, C. DNA hybridization studies of a nucleotide sequence homologous to transposon Tn 1545 in the "Minnesota" strain of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* isolated in 1.977. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1.989; 12 (1): 13-6.
 28. Murray, B. E. Problems and dilemmans of antimicrobial resistance. *Pharmacotherapy.* 1.992; 126 (6 Pt 2): 86s-93s.
 29. Linares, J., Alonso, T., Perez, J. L., Ayats, J., Domínguez, M. A. et al. Decreased susceptibility of penicillin - resistant pneumococci to twenty - four beta lactam antibiotic. *J. Antimicrob. Chemother.* 1.992; 30 (3): 279 - 88.
 30. McDougal, L., Facklam, R., Reeves, M. Hunter, S. et al. Analysis of multiply antimicrobial resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1.992; 36 (10): 2.176-84.
 31. Collignon, P. J., Bel, J.M. *Streptococcus pneumoniae*: how common is penicillin resistance in Australia. *Aust. N. Z. J. Med.* 1.992; 22 (5): 473 - 6.
 32. Tan, T. Q., Mason, E., Kaplan, S.L. Systemic infections due to *Streptococcus pneumoniae* relatively resistant to penicillin in children´s hospital: clinical management and outcome. *Pediatrics.* 1.992; 90 (6): 928 - 33.
 33. Reichler, M.R., Alphin, A., Breiman, R., Schreiber, J. R., Arnold, J., McDougal, L., Facklam, R. et al. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio. *J. Infect Dis.* 1.992; 166 (6): 1.346 - 53.
 34. Neal, T. J., O'Donoghue, M. A., Ridgway, E., Allen, K. D. In vitro activity of ten antimicrobial agents against penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1.992; 30 (1): 39 - 46.
 35. García Leoni, M. E., Moreno, S. Rodeno, P., Cercenado, E., Vicente, T., Bouza, E. Pneumococcal pneumoniae in adult hospitalized patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arch. Inter. Med.* 1.992; 152 (9): 1.808 - 12.
 36. Figueredo, A. M., Connor, J. D. Severin, A., Vaz Pato, M. V., Tomasz, A. A pneumococcal clinical isolate with high level resistance to cefotaxime and ceftriaxone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992; 35(4): 886-9.
 37. Spangler, S. K., Jacobs, M., Appelbaum, P. C. Susceptibilities of penicillin susceptible and resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* to RP 59500, vancomycin, erythromycin, PD 131628, sparfloracin, temafloxacin, win 572773, ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992; 36(4): 856-9.
 38. From the Center for Disease Control. Penicillin resistant pneumococcal disease Spain. *JAMA.* 1992; 268(6): 714.
 39. García Arenzana, J. M., Montes, M., Gómez, N., Pérez Traller, E. Resistance to erythromycin in *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 1991; 9(10): 613-8.
 40. Friedland, I. R., Klugman, K. P. Antibiotic resistant pneumococcal disease in South African children. *Am. J. Dis. Child.* 1992; 147(8): 920-3.

41. Geslin, P., Buu Hoi, A., Fremaux, A., Acar, J. F. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an epidemiological survey in France, 1970-1990. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15(1): 95-8.
42. Koornhof, H. J., Wasas, A., Klugman, K. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: a South African perspective. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15(1): 84-94.
43. Appelbaum, P. C. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15(1): 77-83.
44. Jacobs, M. R. Treatment and diagnosis of infections caused by drug resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15(1): 119-27.
45. Muñoz, R., Musser, J. M., Crain, M., Briles, D., Marton, A., Parkinson, A., Sorensen, U. Geographic distribution of penicillin resistant clones of *Streptococcus pneumoniae*: characterization by penicillin binding protein profile, surface protein ϕ . A typing, and multilocus enzyme analysis. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15(1): 112-8.
46. Marton, A. Pneumococcal antimicrobial resistance: the problem in Hungary. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15(1): 106-11.
47. Rahman, S., Smith, M.A., Alperstein, P., France, K. A. A case of bacteremia due to resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 1:140-1.
48. Vassal, T., Piot, O., Mallat, Z., Lesage, D., Guidet, B., Offenstadt, G. Meningoencephalitis due to penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Intensive Care Med.* 1992; 18(1): 56-8.
49. Teira, R., Muñoz, J., Zubero, Z., Rojo, P., Cisterna, R., Santamaria, J. M. Epidemiology Characteristics of pneumococcal bacteremia in the era of AIDS. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 1992; 10(3): 138-42.
50. Pérez del Molino, M., López, J. M., Garea, M. T., Pardo, F. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Galicia. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 1991; 9(8): 495-7.
51. Waltman, W. D. 2d., Talkington, D. F., Lipinski, A., Crain, M., Dixon, J. M., Briles, D., Evidence for a clonal origin of relative penicillin resistance among type 9L pneumococci in northwestern Canada. *J. Infect. Dis.* 1992; 165(4): 671-5.
52. Ridway, E., Allen, K., Neal, T. J., Lombard, M., Rigby, A. Penicillin resistant pneumococcal meningitis [letter]. *Lancet* 192; 339(8.798): 931.
53. Oadri, S. M., Kroschinsky, R. Prevalence of pneumococci with increased resistance to penicillin in Saudi Arabia. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1991; 85(2): 259-62.
54. Baquero, F., Martínez Beltran, J., Loza, E. A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 28 Suppl C: 31-8.
55. Friedland, I., Klugman, K. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin resistant pneumococcal meningitis. *Lancet.* 1992; 339(8.790): 405-8.
56. Carroll, K., Cohen, S., Saxon, B., Hamilton, L., Failure of Micro Media FOX. Microdilution System to detect decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29(11): 2.651-2.
57. Manek, N. Penicillin resistant pneumococci [letter]. *J. Hosp. Infect.* 1991; 19(2): 141.
58. Musher, D. M. Pneumococcal pneumonia including diagnosis and Therapy of infection caused by penicillin resistant strains *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1991; 5(3): 590-21.
59. Aisa, M., Esteban, A., Villuendas, C., López, C., Moles, B., Marco, M. Pneumococcal pneumonia. 6 year review. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 1991; 9(5): 277-82.
60. Schwartz, R. H., Khan, W. N., Akram, S. Penicillin and trimethoprim sulfamethoxazole resistant pneumococci isolated from blood cultures of three infants in Metropolitan Washington, D. C.: a harbinger of serious future problems?. *Pediatric. Infect. Dis. J.* 1991; 10(10): 782-3.
61. McNamara, E., Smyth, E. High level penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* [letter]. *Ir. J. Med. Sci.* 1991; 160(2):59.
62. Myint, J., Panigrahi, H. Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* [letter]. *J. Hosp. Infect.* 1991; 17(4): 317-9.
63. Hakenbeck, R., Briese, T., Chalkey, L., Ellerbrok, R., Latorre, C., Leinonen, M., Martin, C. Variability of penicillin binding proteins from penicillin sensitive *Streptococcus pneumoniae*. *J. Infect. Dis.* 1991; 164(2): 307-12.
64. Marton, A., Gulyas, M., Muñoz, R., Tomasz, A. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J. Infect. Dis.* 1991; 163(3): 542-8.
65. García Leoni, M. E., Cercenado, E., Rodeño, P., Bernaldo de Quiros, J. C., Martínez, D., Bouza, E. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin: A prospective microbiological and clinical study. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14: 427-35.
66. Ward, J., Koornhof, H. Antibiotic resistant pneumococci. In: *Current Clinical Topics in Infectious Disease*. Jack S.

-
- Remington and Morton Swartz. Mc Graw Hill Book Company, 1980. Nº 1: 265-87.
67. Bradley, J., Connor, J. Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to beta lactam antibiotic. *Pediatr. Infec. Dis. J.* 1991; 10: 871-3.
68. Sánchez, M., Jones, R. E test, an antimicrobial susceptibility testing method with broad clinical and epidemiology applicatin. *The Antimicrobic Newsletter.* 1993; 8(1): 1-8.
69. Baker, C., Stoker, S., Culver, D., Thornsberry, C. Comparison of the E test to agar dilution, broth microdilution, and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria. *J. Clin. Microbiol.* 29: 533-538, 1991.
70. Bolmstrom, A., Arvidson, S., Ericson, M., Karlsson, A., A novel technique for direct quantification of microbial susceptibility of microorganisms (Abst 1209), Los Angeles: ICAAC, 1988.
71. Jorgensen, J., Howell, A., Maher, L. Quantitative antimicrobial susceptibility testing of *Haemofilus influenzae* an *Streptococcus pneumoniae* by using E test. *J. Clin. Microbiol.* 29: 109-114, 1991.

ABDOMEN AGUDO QUIRURGICO: PRESENTACION INFRECIENTE EN UNA PARACOCCIDIOIDOSIS SISTEMICA

Dres. Trina Navas; Rafael Castillo; Wilfredo García; Abelardo Mora; Graciela Zambrano; Fernando Sambrano; José Badillos.

RESUMEN

Se presenta un paciente de 20 años, con una paracoccidioidosis sistémica de tipo aguda grave, con compromiso ganglionar cervical, epitrocLEAR, inguinal, femoral, pre-auricular, algunas de ellas de características escrofuliforme; también se demostró compromiso apendicular, de ganglios para-aórticos y del omento. Serológicamente no se demostró reactividad, ni tuvimos historia o evidencias de compromiso pulmonar. Cursó sin clínica de insuficiencia suprarrenal, con cortisol basal normal. Se utiliza tratamiento en base a trimetropin sulfimetoxasol, con buena tolerancia y respuesta terapéutica adecuada. No encontramos casos clínicos similares en la literatura.

ABSTRACT

A case of acute severe paracoccidioimicosis is presented of unusual characteristics with apendicular involvement and peritonitis but without pulmonary disease and with a negative sexology. In spite of the severity of the disease there was a good clinical response which trimethopaim sulfimethoxasole with no adverse

effects. This medication remains important for practical reasons in our country.

It is important to have in mind fungal diseases in the different diagnosis and utilize a rational approach of diagnostic resources in pathological specimens on epidemiologic or clinical grounds.

REPORTE

Se trata de un paciente masculino de 20 años, natural y procedente de Guatire, Estado Miranda, con historia de **11 meses de enfermedad**, caracterizada por: disminución de peso, astenia, fiebre ocasional y dolor abdominal peri-umbilicar, cólico de moderada intensidad, sin atenuantes, exacerbado por la ingestión de alimentos, con 1 a 3 episodios diarios, que ocasionalmente se acompañaba de vómitos de contenido alimentario. Consulta en varias oportunidades interpretándose como episodios repetidos de infecciones urinarias y gastritis indicándose trimetropin sulfimetoxasol y antiácido logrando sólo atenuación de la sintomatología. El día 12-12-91 el dolor abdominal se hace continuo, intenso, con exacerbación de los vómitos, siendo ahora de carácter biliosos, expulsando además un ascaris lumbricoides por vía oral y se suma hipertermia no cuantificada, por lo que consulta siendo referido a la emergencia del Hospital General del Oeste,

* Hospital General del Oeste: "Dr. José Gregorio Hernández", Los Magallanes, Catia, Caracas. Departamento de Cirugía, Departamento de Medicina, Departamento de Anatomía Patológica.

Dr. José Gregorio Hernandez, con diagnóstico de **Abdomen agudo quirúrgico**. Es evaluado encontrando un paciente en malas condiciones generales, caquético, deshidratado, taicárdico y normotenso, peso: 53 Kgr., talla: 1.70 cm., IMC: 18, con lesiones cutáneas compatibles con escabiosis mas lesiones tipo escrófula en zona pre-auricular derecha, axila derecha, región inguinal derecha. Adenomegalias múltiples entre 1 a 4 cm en zonas yugulares, axilares, epitrocleares, femorales e inguinales con las siguientes características: renitentes, no dolorosas ni adheridas, sin signos de flogosis. Examen cardiopulmonar normal, abdomen con resistencia aumentada, signos difusos de irritación peritoneal, con predominio en fosa ilíaca derecha, además de Hoffman y Blumberg positivos sin ruidos hidroaéreos, genitales normales y al tacto rectal se palpa fondo de saco ocupado y doloroso. Desde el punto de vista paraclínico se encuentra una radiología de tórax normal, y en el laboratorio: anemia de 11 gr., con un hematocrito de 37%, con patrón microcítico hipocrómico, con 17000 leucocitos, con 18 cayados, 81 segmentados y 1 linfocito. Plaquetas, úrea, creatinina, glicemia, bilirrubina, transaminasas y amilasas, dentro de límites normales; además de proteínas totales: 7.2 mgr / dl, albuminas 2.3 mgr / dl, globulinas: 4.8 mgr / dl, relación A / G: 0,5 y VDRL: no reactivo. Ingresa con los siguientes problemas: **Abdomen agudo quirúrgico, probable peritonitis apendicular, tuberculosis sistémica, poliparasitosis, descartar infección por HIV o enfermedad linfoproliferativa.**

Se procede a laparotomía de emergencia con los siguientes hallazgos:

- 1) Plastrón ganglionar mesentérico abcedado, de 20 por 20 cm.
- 2) Apéndice retrocecal subserosa, con 20 cm. de longitud, con proceso inflamatorio periapendicular .
- 3) 500 cc. de líquido hemopurulento en cavidad.
- 4) Plastrón ganglionar de la cadena para-aórtica y mesentérica.

Bajo anestesia general se procede a:

- 1) Drenaje del absceso.
- 2) Omentectomía parcial.
- 3) Apendicectomía baso-apical.
- 4) Biopsia de ganglio.
- 5) Se toma muestra de líquido y se procede a lavado de cavidad.

Se dejan 2 drenes de latex, se toman medidas generales, y se indica: tobramicina y clindamicina. Debido a las características de la lesión se inicia terapia cuádruple antituberculosa con: estreptomina 1 gr., Isoniacida 300 mgr., pirazinamida 2 gr. y rifampicina 600 mg.

Evoluciona satisfactoriamente, se comunica el día 17-12-92, en coloraciones respectivas reacción granulomatosa sin evidencia de BAAR y se procede a coloración de grocot del líquido peritoneal donde se evidencian células compatibles con **Paracoccidioides brasiliensis**, se realiza además toma de muestra de la secreción de la escrófula preauricular y biopsias de ganglio cervical, de lo que se realiza directo en ambos con KOH-Tinta Parker, evidenciándose también células levaduriformes multibrotantes compatibles con **Paracoccidioides brasiliensis**.

Las piezas de anatomía patológica reportan: Apendicitis crónica granulomatosa, tejido fibroadiposo con inflamación granulomatosa, linfadenitis crónica granulomatosa, tejido fibroadiposo epiploico con inflamación crónica granulomatosa, todos grocot positivo con células compatibles con **Paracoccidioides brasiliensis**. Del ganglio sembrado se obtuvo, respectivamente, a temperatura ambiente y a 37 grados, colonias miceliales y levaduriformes del hongo en cuestión. Otros paraclínicos pertinentes fueron: HIV: negativo. PPD: negativo BK de esputo negativo e **inmunodifusión para Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis, y especies de aspergillus negativas en dos oportunidades.**

Se suspende tratamiento anti TBC y se inicia trimetropin sulfimetoxazol, con buena tolerancia. Durante su hospitalización no se encontraron signos de insuficiencia suprarrenal y el cortisol basal estuvo dentro de límites normales. No se evidenció compromiso hepato-esplénico. Como única complicación presente el día 18 de post operatorio, y 8º día post tratamiento antimicótico, secreción seropurulenta por la herida operatoria inclusive por los orificios de los drenes, se realizó cultivo bacteriológico que fue negativo y directo con tinta parker-KOH, el cual reveló elementos fúngicos compatibles con el mismo hongo. Se intenta cambiar el tratamiento a medicamentos de elección sin éxito administrativo, por lo que se mantiene la terapéutica con mejoría progresiva hasta el día 22-1-92, cuando se decide su egreso con control ambulatorio.

DISCUSION

La paracoccidioidomycosis es la micosis de mayor importancia en Latino América, expandiéndose desde Méjico hasta el cono sur, dejando una estela de incapacidad laboral y costos en salud, de gran importancia para los países tercer mundistas. Se calculó su prevalencia para el año 1981 entre el 0,5 al 1,5 por 100 000 habitantes¹, cifra que no parece señalar la realidad definitiva, basando nuestro razonamiento en la experiencia hospitalaria actual, destacándose que en los **últimos 5 meses hemos tenido 5 casos de paracoccidioidosis, de los cuales uno pediátrico y 4 adultos**, donde la mayoría no procede de áreas conocidas clásicamente como endémicas. Estos hallazgos son de suma importancia, porque deben llevarnos a reflexionar y orientar la investigación para conocer la realidad epidemiológica y poder realizar programas de prevención acorde al momento que vivimos.

Según la clasificación actual de la paracoccidioidomycosis, aceptada en 1989 en el último Congreso Internacional de Paracoccidioidomycosis realizado en el IVIC en 1989, el paciente en análisis correspondería a la forma AGUDA SEVERA, antiguamente llamada forma juvenil. Es especialmente interesante, que en este paciente no se encontraron lesiones hepato-esplénicas en la clínica, ni en la laparotomía ni en la ecografía, tampoco existió evidencia de compromiso pulmonar, durante la fase pre-hospitalaria o durante la hospitalización. El compromiso pulmonar está descrito por la experiencia de Rodulfo y Gómez², quienes estudiaron 272 casos venezolanos entre los años 84 y 88, encontraron un 91,8%, de los cuales el 100% tuvo serología positiva, investigada por doble inmunodifusión en agar; dato éste, corroborado por otros autores^{3,4}. Esto plantea quizá la vía inhalatoria como puerta de entrada de la infección, quedando la inoculación accidental como vía alterna, hecho que se ha planteado en numerosas oportunidades y que podría explicar casos sin compromiso pulmonar, como el paciente que planteamos. Coincide también el hecho de la serología negativa en 2 oportunidades, en ausencia de enfermedad pulmonar. Como fue señalado, el compromiso pulmonar suele cursar con serología positiva. La negatividad de la inmunidad humoral ha sido señalada como fenómeno paralelo a la diseminación de la enfermedad en modelos experimentales⁵, y en forma anecdótica el grupo de Restrepo y colaboradores también señalan casos de inmunodifusión negativa con enfermedad severa, teniendo altos títulos de positividad

en la fijación de complemento para esta enfermedad, por lo que sería útil el uso de ambos métodos con enfermedad diagnosticada severa con inmunodifusión negativa, o sospecha clínica de la misma con inmunodifusión negativa. Formas de diagnóstico serológico como el uso de ensayos inmunoradiométricos y Western-blot^{6,7}, entre otros, para esta situación, aun no han sido evaluadas.

De las formas clínicas inusuales conocemos en Venezuela a principio de los años 50 un caso presentado por el Dr. Alberto Angulo (comunicación personal) de compromiso aórtico por Paracoccidioidosis diseminada, y lesiones en intestino, ano-rectitis, illeón terminal fueron descritas por el Dr. Benaim Pinto en el IV Congreso Venezolano de Tisiología y Neumonología en diciembre 1959⁸, mas recientemente el equipo de trabajo de la Dra. Albornoz presentó un caso de paracoccidioidosis de cuello uterino⁹, y a nivel internacional encontramos compromiso de fosa posterior¹⁰, síndrome de Tapia¹¹, y paracoccidioidosis en SIDA^{12,13,14}, pero no encontramos compromiso apendicular lo que lo planteamos como probablemente primero en la literatura. En el análisis del Dr. Benaim Pinto del mismo trabajo plantea la peritonitis por continuidad⁸, a partir de los ganglios para-aórticos, mecanismo que puede ser parte de la historia en análisis, e inclusive ser la causa de la invasión del apéndice cecal.

Debe hacerse notar la importancia de la búsqueda de elementos fúngicos a través del exámen directo en muestras clínicas, sobre todo en aquellas de aspecto granulomatoso, ya que por técnicas muy sencillas, se puede llegar a diagnóstico etiológico muy rápido, y por tanto tomar medidas terapéuticas mas eficaces y precoces.

Es especialmente importante en este caso, la diseminación de la enfermedad, en un paciente sin evidencias de inmunosupresión de base, dato que ha sido sugerido por algunos autores como elemento necesario para el comportamiento agresivo de la enfermedad¹⁵. La desnutrición según nuestras observaciones, parece acompañar la evolución de la enfermedad, ya que la emaciación, por anamnesis, fue paralela al curso de la enfermedad, al igual que otros pacientes con características clínicas de severidad en esta enfermedad. Es atractiva la tesis planteada por Gohman y col., que plantea una deficiencia específica de la fagocitosis en determinados pacientes, lo que ha sido aplicado también a la enfermedad de Lobo, leishmaniasis, schistosomiasis y algunos micetomas, demostrando en

ellos, incapacidad de las células fagocitarias (tanto de sangre periférica como macrófagos alveolares) ante el *Paracoccidioides brasiliensis*¹⁶, aun cuando dicho hongo está muerto¹⁷; otro dato que lo apoya, es que dicha incapacidad está presente aún después de mejoría clínica¹⁸. Esto señalaría un grupo de personas que tendrían una incapacidad inmunológica que se presentaría solo en determinadas relaciones huésped-parasito, y que permitiría entonces la aparición de la enfermedad con características probablemente muy severas, como sería este paciente.

Ha sido planteada también la deficiencia de células T, y en la posibilidad de este déficit, ha sido incriminada la baja producción de IL-2 y/o la expresión de su receptor⁽¹⁾, se demostró también que en la enfermedad activa había una disminución de los receptores de IL-2, sin quedar aún claro si este efecto es modulado por el hongo o es propio del huésped.

Durante el tratamiento, no presentó síntomas de insuficiencia suprarrenal, y el nivel de cortisol basal fue normal. La insuficiencia suprarrenal está descrita del 14 al 44% de los casos según algunos autores, en autopsia en casos severos se llega al 85-90%¹⁹, motivo por el cual deben realizarse estudios para el diagnóstico de dicha afección, durante la convalecencia de una paracoccidioidosis sistémica. Clásicamente se ha evaluado el cortisol basal, la reserva-adrenal y la medición de 17 cetona y 17 hidroxisteroides en orina, actualmente se propone la tomografía computarizada y el ecosonograma, como posibles medios útiles para descartar la invasión del hongo a dicha glándula¹⁹.

Quizá la experiencia más valiosa, que forzosamente dejó este paciente, fue la terapéutica. Es bien conocido que el tratamiento de elección se basa en itraconazol o el fluconazol^{20, 21}, los cuales minimizan el tiempo y toxicidad de los tratamientos clásicos, sin embargo, dado su costo, se inició tratamiento tentativo con sulfas, el cual tuvo que mantenerse debido a la incapacidad económica de obtener otra modalidad, aún en presencia de la complicación presentada en la herida operatoria. El tiempo de administración demostró que a pesar de no ser tan rápida la respuesta, fue por lo menos lo suficientemente eficaz para lograr 2 semanas más tarde que no existiera la secreción en la herida operatoria, y disminuir progresivamente el tamaño de las adenomegalias y su carácter supurante.

Interpretamos, que los halazgos de la herida operatoria fueron secundarios a siembra durante el acto operatorio.

Existen muchas incógnitas aún en lo que se refiere a la ecología y a la epidemiología del hongo, se desconoce su hábitat y estado perfecto, recientemente se describió un aislamiento del hongo en comida para perros²², lo que se interpretó como probable contaminación del suelo, sin embargo, ésta es una aproximación de los requerimientos ambientales del hongo y por tanto un dato muy valioso para seguir los intentos del hallazgo del hongo en la naturaleza, lo que podrá ser útil en la delimitación exacta de los reservorios y sus características; mientras tanto, deben ser los pacientes quienes nos den la pista de las áreas endémicas en Venezuela, y así poder realizar maniobras de prevención adecuadas.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bava, A., Mistchenko A., Palacios, M., et al; Lymphocyte Sub population and Cytokine Production in Paracoccidioidomycosis Patient, *Microbiol. Immunol.* 1991; 3: 167-174.
- 2) Conti, I.; Rodríguez, H., Aspectos clínicos de la Paracoccidioidomycosis, *Interciencia*, 1990. 5, (4): 224-226.
- 3) Arreaza, F., Mizrahi, R., Tapia, G., et al. Correlación entre pruebas serológicas para diagnóstico de micosis profundas y radiografía de tórax. *Revista de la Fundación José María Vargas*, 1986 Sep: 68-77.
- 4) Sánchez, A., Mirt, A., Evaluación clínica e inmunológica de 7 pacientes con Paracoccidioidomycosis tratados con Ketoconazol. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 1987; 6, (2): 199-203.
- 5) Restrepo, A.; Actualización sobre la Paracoccidioidomycosis y su agente etiológico, *Interciencia*, 1990; 15 (4): 193-199.
- 6) Cassoto, M.; París, S.; Camargo, P.; Antigens of diagnostic value in the three isolates of *Paracoccidioides brasiliensis*, *Journal of Medical and Veterinary Mycology*, 1991, 29: 243-253.
- 7) Ferreira da Cruz, F., Galvao, B., Daniel, C.; Sensitive Immunoradiometric Assay for the detection of *Paracoccidioides brasiliensis* Antigen in Human Sera, 1991, *Journal of Clinical Microbiology*, 1991, 1202-1205.
- 8) Benáin Pinto, H., IV Congreso Venezolano de Tisiología y Neumonología, Valencia - Edo. Carabobo, 8-12 diciembre 1959, 90-114.
- 9) Rincón, M., Santiago, A., Albornoz, M., Paracoccidioidomycosis del cuello uterino, *Boletín Informativo*:

Las Micosis en Venezuela, año VII N° 19, Enero-Abril 1991, Coro, Edo. Falcón.

in vitro digestive ability of polymorpho-nuclear leucocytes in paracoccidioidomycosis. *Infect. Immun.* 1980 28: 557-566.

- 10) Teive, H., Arrunda, W., Ramina, R., et al; Paracoccidioidomycosis granuloma simulating posterior fossa tumour. *Journal of the Royal Society if Medicine.* 1991, 84; 562-563.
- 11) Freitas, M., Nascimento, O., Chimelli, L., Tapia's Syndrome caused by Paracoccidioides brasiliensis, . *Journal of Neurological Science* 1991, 103: 179-81.
- 12) Goldani, L., Martínez, R., Landel, A.; et al, Paracoccidioidomycosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome, *Mycopathologia*, 1989 105: 71-74.
- 13) Zubran, L., Castelo, I., Artiole, A., et al.; Paracoccidioidomycosis and AIDS, . *Scand. J. Infect. Dis.* 1991 23; 393.
- 14) Silva, J., Arnal, E., Albornoz, M., Paracoccidioidomycosis en un paciente HIV positivo, *Boletín informativo: las micosis en Venezuela, Año VI, N° 16, Enero-Abril 1990.*
- 15) Sugar, A., Restrepo, A., Stevens D., Paracoccidioidomycosis in immunosuppressed Host: report of a case and review of the literature. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984; 129: 340-342.
- 16) Gohman, M., Essinfeld E., Albornoz, M., et al., Defect of
- 17) Gohman, M., Rothemberg, A., Bretaña, A., et. al., Digestion of Killed Paracoccidioides brasiliensis by Neutrophils. *Mycopathol.* 1989, 106: 53-58.
- 18) Gohman, M., Isturiz, G., Rothemberg, Alex: Los fagocitos y la patogenia de la paracoccidioidomycosis. *Interciencia*, 1990; 15 (4): 200-205.
- 19) Tendrich, M., Luca, V., Euderson, T., et al, Computed tomography and ultrasounography of the adrenal glands in paracoccidioidomycosis. Compararision with cortisol and aldosterone respnses to ACTH stimulation. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 1991, 44(1) 83-92.
- 20) Marcano, C., Negroni, R. Paracoccidioidomycosis: Aspectos Terapéuticos. 1990, *Interciencia*, 15 (4): 227-231.
- 21) Naranjo, M., Trujillo, M., Restrepo, P., et al: Treatment of Paracoccidioidomycosis with Itraconazole. *J. Med. Vet. Mycol.* 1990; 28, 67-76.
- 22) Ferreira, M., Freitas, L., Lacaz, S. et al. Isolation and characterization of Paracoccidioides brasiliensis strain from a dog food probably contaminated with soil in Uberlandia, Brazil. *J. Med. Vet. Mycol.* 1990; 28 (3): 253-6.