

**TGUWO GPGUE QPHGTGPE KCU'
ZXKKEQPI TGUQ'K' VGTP CEKQP CN'F G'O GF KEK' C'K' VGTP C**

Acta Médica Colombiana publica los resúmenes recibidos de una buena parte de las conferencias presentadas en el XVIII Congreso Internacional de Medicina Interna, con el ánimo de contribuir en la difusión de tan importantes conceptos allí emitidos. Se ha respetado en lo posible el escrito original y se ha hecho una traducción al Español de cada resumen.

CLINICAL TRIALS IN ONCOLOGY: DESIGN AND METHODOLOGY. Alvaro Muñoz, USA.

Clinical trials in oncology often involve the prolonged observation of patients and typical outcomes are time to first relapse, time to metastasis and time to death. The statistical methodology for the analysis of survival data from clinical trials includes the Kaplan-Meier method for the estimation of a survival curve and the *logrank test* for the comparison of the survival times of two or more groups. If, in addition, information on explanatory variables thought to be related with survival is available, one may use regression methods to summarize the joint effect of these variables on prognosis. Methods will be illustrated using data on a sample, of patients who died of acute myelogenous leukemia. The concomitant information available at the time of diagnosis included the white blood count and whether Auer rods and/or significant granulation of the leukemia cells in the bone marrow were present. The main objective of the analysis was to investigate whether the predictive power of the white blood count was the same according to whether Auer rods and/or granular leukemia cells were present.

EXPERIMENTOS CLINICOS EN ONCOLOGIA: DISEÑO Y METODOLOGIA. Alvaro Muñoz, EUA.

Los experimentos clínicos en oncología con frecuencia implican la observación prolongada de pacientes, y los resultados típicos son el lapso hasta la primera recaída, el tiempo hasta la aparición de metástasis, y el tiempo hasta la muerte de los pacientes. La metodología estadística para el análisis de los datos de supervivencia incluyen el método de Kaplan-Meier para la obtención de una curva de supervivencia y el test Logrank para la comparación de de la supervivencia entre dos o más grupos. Si adicionalmente hay información disponible sobre variables explicativas que se piensa están relacionadas con la supervivencia, uno puede utilizar métodos de regresión para resumir el efecto conjunto que estas variables tienen sobre el pronóstico.

Se ilustran los métodos utilizando datos obtenidos de un grupo de pacientes que murieron de leucemia mielógena aguda. La información concomitante, disponible al momento del diagnóstico, incluía el recuento leucocitario y si se encontraban en médula ósea bastones de Auer y/o granulaciones significativas en las células leucémicas. El principal objetivo de este análisis era investigar si el poder predictivo del recuento de glóbulos blancos era igual con o sin la presencia de bastones de Auer y/o células leucémicas granuladas.

GENES AND CHROMOSOMES IN CANCER MANAGEMENT AND PREVENTION. Jorge J. Yunis, USA.

In the past few years, evidence of genomic rearrangements in tumor cells has been accumulating rapidly and is becoming crucial to cancer prognosis and treatment (Yunis, Important Advances in Oncology, 1986). How these rearrangements succeed in transforming normal cells is not entirely clear, although in some diseases like Burkitt's lymphoma we may be closer to finding out (Leder et al, Science 222:765, 1983).

As might be expected, distinct genomic alterations operate in different groups on neoplasia. Among them, two primary mechanisms have emerged as crucial in a large number of cancers. The best unders-

LOS GENES Y LOS CROMOSOMAS EN EL MANEJO Y LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER.

Jorge J. Yunis, EUA.

En los últimos años se ha acumulado, en forma acelerada, evidencia de los cambios genómicos que ocurren en las células tumorales y esto se ha convertido en un aspecto crucial para el pronóstico y el tratamiento del cáncer (Yunis, Important Advances in Oncology, 1986). No está totalmente claro cómo logran estas alteraciones transformar a las células normales, pero en algunas enfermedades como el linfoma de Burkitt podríamos encontrarnos más cerca de la respuesta (Leder et al, Science 222:765, 1983).

Como era de esperar, en los distintos grupos de neoplasias operan alteraciones genómicas definidas.

tood mechanism is that more commonly found in leukemias and lymphomas in which a specific reciprocal translocation involving two precise breakpoints—one of them the likely site of a proto-oncogene which becomes activated as a result of chromosomal rearrangement (Yunis, *Prog Med Virol* 32:58, 1985). A different mechanism operates in the more common solid tumors of childhood, such as retinoblastoma and Wilms' tumor, in which there is a homozygous functional loss of what appears to be a critical regulatory DNA sequence. (Cavenee et al, *Nature* 305:779, 1983). A variation of this mechanism may be found in some common carcinomas of the adult.

We have now found that it is possible to broadly subdivide acute myelogenous leukemia, preleukemia and acute lymphocytic leukemia (ALL) into low-, intermediate and high-grade disease subgroups by the type of chromosome defect(s) observed (Yunis, *Clinics in Haematology*, 1986). These subgroups indicate a median survival of more than two years or cure, one-to-two years, and less than one year, respectively. They are proving to be either more accurate or critically complementary to the subgroups provided by the French-American-British (FAB) Cooperative Study Group criteria and the immunological cell markers used in ALL. In fact, we are beginning to use different types of therapies in the different subgroups to improve overall survival (Yunis et al, *Blood* 67:1721, 1986).

Cancer is believed to be a multistep process and in carcinomas and lymphomas multiple genomic alterations are likely to be observed, including several chromosomal deletions and duplications, *point mutations* and gene amplification. In follicular lymphoma, for example, we found 13 recurrent duplications and deletions, *ras point mutation* and evidence of gene amplification at different stages of tumor evolution. Such findings could provide a framework to aid in the understanding of cancer evolution, clinical aggressiveness and response or resistance to treatment (Yunis et al, *NEJM*. In press).

We have also found a large number of specific genomic fragile sites expressed when cells are exposed to a variety of mutagens/carcinogens (Yunis and Soreng, *Science* 226:1199, 1984; Yunis, *Hum Genet*. In Press). Interestingly, the majority of mapped proto-oncogenes and of breakpoints found in specific cancer chromosome defects correlated with the location of fragile sites. Also, some individuals were found to have a differential susceptibility to breakage. If these sites prove to be oncogenic sites, it may be possible to focus on these genomic weakpoints in an attempt to decrease their increased susceptibility to breakage with dietary modifications and/or anticarcinogenic agents.

Entre ellas, hay dos mecanismos primarios que han surgido como puntos cruciales en un gran número de cánceres. El mecanismo mejor entendido es el que se encuentra más comúnmente en las leucemias y los linfomas, en el que hay una translocación recíproca específica que incluye dos puntos de ruptura precisos—uno de los cuales es al parecer el lugar de un proto-oncógeno que se activa como resultado de un rearrreglo cromosómico (Yunis, *Prog. Med. Virol.* 32:58, 1985). Un mecanismo diferente opera en los tumores sólidos más frecuentes de la infancia como el retinoblastoma y el tumor de Wilms, en los que hay una pérdida funcional homocigota de una secuencia reguladora de DNA que es al parecer crítica (Cavenee et al, *Nature* 305:779, 1983). Se puede encontrar una variante de este mecanismo en algunos carcinomas comunes de los adultos.

Hemos encontrado que, en general, es posible subdivide la leucemia mielógena aguda; la preleucemia y la leucemia linfocítica aguda (LLA) en subgrupos de bajo, intermedio y alto grado de enfermedad según el tipo de defecto(s) cromosómico(s) observado (Yunis, *Clinics in Haematology*, 1986). Estos subgrupos tienen un promedio de supervivencia de: más de 2 años o curación, 1 a 2 años y menos de un año, respectivamente. Están demostrando ser o más precisos o muy complementarios a los subgrupos que se establecen a partir de los criterios del grupo de estudio cooperativo Francés-Americano-Británico (FAB) y a los marcadores inmunológicos celulares utilizados en la LLA. De hecho, estamos comenzando a implementar distintos tipos de terapias en los diferentes subgrupos para mejorar la supervivencia global (Yunis et al, *Blood* 67: 1721, 1986).

Se cree que el cáncer es un proceso de múltiples pasos. Y en los carcinomas y los linfomas es probable encontrar múltiples alteraciones genómicas, incluyendo varias deleciones y duplicaciones cromosómicas, puntos mutantes y amplificación de genes. Por ejemplo, en el linfoma folicular encontramos 13 duplicaciones y deleciones recurrentes, puntos mutantes *ras* y evidencia de amplificación de genes en distintos estadios de la evolución del tumor. Estos hallazgos podrían proveer un marco de trabajo que ayudará al entendimiento de la evolución del cáncer, de su agresividad clínica y de su respuesta o resistencia al tratamiento (Yunis et al, *NEJM*. En imprenta).

También hemos encontrado un gran número de sitios genómicos frágiles específicos que se expresan cuando las células se exponen a una variedad de mutágenos cancerígenos (Yunis and Soreng, *Science* 226:1199, 1984; Yunis, *Hum. Genet.* En imprenta). Es interesante el que la mayoría de los proto-oncógenos mapeados y de los puntos de ruptura que se encontraron en los defectos cromosómicos específicos de cáncer, se correlacionaban con la localización de estos sitios frágiles. También, en algunos individuos se encontró una susceptibilidad especial a la ruptura. Si estos sitios prueban ser sitios oncogénicos, podría ser posible el enfocar la atención en estos

puntos débiles del genoma para intentar disminuir su aumentada susceptibilidad a la ruptura por medio de modificaciones dietéticas y/o agentes anticarcinogénicos.

ONCOLOGY: PROBLEMS AND PERSPECTIVES IN THE DEVELOPING WORLD. Santiago Pavlovsky, Argentina.

Many different and complex problems, according to the countries or regions within the countries, are to be faced in a cancer programs organization. Few countries have regional or national cancer registries, a higher number count on hospital registries. The lack of adequate statistics as regards incidence of different cancer types and their dissemination degree, hinder the strategies on evaluation of their efficacy, prevention, early detection and treatment. The main cause for hospital admission and mortality in women, in vast regions of Latin America, is advanced cervix cancer. This is the result of the failure of early detection campaigns which show scarce coverage in high risk populations. Gastric cancer also, is the leading mortality cause in several countries of the region such as Chile, Venezuela, Costa Rica, firstly in men and secondly in women. The incidence of gastric cancer in these countries is similar to that in Japan. Unfortunately, 95% of the patients are diagnosed in advanced stages without any hope of cure. Screening programs with radiological techniques and endoscopy, in asymptomatic patients, are expensive, difficult and not accepted by the population at risk. The best treatment for patients both in their early and advanced stages is hindered in view of the deficient training and lack of oncology surgeons, radiotherapists and clinical oncologists, scarce and inadequate maintenance of radiotherapy units and finally lack of antineoplastic drugs or their non rational use in diseases with scarce or little possibility of response compared with high curability rate diseases. Several selected institutions in Latin America have shown to be able to conduct phase II and III clinical trials of excellent quality, with great progress in the cure rate of patients with hematologic malignancies, pediatric tumors and gonadal cancer. These results can be favourable when compared with those published in more developed countries.

ONCOLOGIA: PROBLEMAS Y PERSPECTIVAS EN LOS PAISES EN VIAS DE DESARROLLO. Santiago Pavlovsky, Argentina.

En la organización de programas sobre cáncer se deben enfrentar problemas diversos y complejos de acuerdo con el país y con las distintas regiones del país. Pocos países cuentan con registros nacionales o regionales sobre cáncer, un número mayor cuenta con registros hospitalarios. La falta de estadísticas apropiadas respecto a los distintos tipos de cáncer y su grado de diseminación impide llevar a cabo estrategias para evaluar su eficacia, prevención, detección temprana y tratamiento. En vastas regiones de América Latina, la principal causa de admisión hospitalaria y mortalidad en las mujeres es el cáncer de cervix avanzado. Esto es el resultado del fracaso de las campañas de detección temprana que tiene un escaso cubrimiento de las poblaciones de alto riesgo. También el cáncer gástrico es la principal causa de muerte en varios países como Chile, Venezuela y Costa Rica, primariamente en hombres y secundariamente en mujeres. La incidencia del cáncer gástrico en estos países es similar a la hallada en el Japón. Desafortunadamente el 95% de los pacientes se diagnostican en estados avanzados cuando ya no hay ninguna esperanza de curación. Los programas de búsqueda con métodos radiológicos y endoscópicos en pacientes asintomáticos son costosos, difíciles y no tienen aceptación por parte de la población de riesgo. El mejor tratamiento de los pacientes tanto en los estados avanzados como en los tempranos se ve imposibilitado por la falta y el entrenamiento deficiente de cirujanos oncológicos, radioterapistas y oncólogos clínicos, la escasez y el mantenimiento inadecuado de las unidades de radioterapia, y finalmente la falta de drogas antineoplásicas y su utilización irracional en enfermedades con escasa o pequeña posibilidad de respuesta en comparación con otras enfermedades con alta tasa de curabilidad. Varias instituciones seleccionadas en América Latina han demostrado ser capaces de llevar a cabo en forma excelente las fases II y III del manejo clínico, con un enorme progreso en las tasas de curación de pacientes con enfermedades hematológicas malignas, tumores pediátricos y cáncer gonadal. Estos resultados pueden ser favorables al compararlos con los publicados en otros países más desarrollados.

LEUKEMIAS AND LYMPHOMAS: CURRENT CONCEPTS. Santiago Pavlovsky, Argentina.

In the eighties, progress in the perspective of curing leukemias and lymphomas has been considerable.

LEUCEMIAS Y LINFOMAS: CONCEPTOS ACTUALES. Santiago Pavlovsky, Argentina.

En la década de los ochenta, ha habido un progreso considerable en cuanto a las perspectivas de

table. The definition of better prognostic factors made it possible to identify different prognostic groups and guide the treatment according to prognostic groups. Major prognostic factors in leukemia are cell type and FAB subtypes, age, WBC count, immunologic markers and cytogenetic alterations. In lymphoma said factors are age, histology subtypes, symptoms, mediastinal involvement, extranodal sites and tumor size. According to these factors, patients have been classified into good, intermediate and poor risk. Treatment of all these diseases has evolved into more aggressive combinations of 4 to 8 drugs in prolonged induction and consolidation during periods of 6 to 8 months without maintenance, with the exception of acute lymphoblastic leukemia which receives maintenance therapy of 2 to 3 years. All these treatments produce severe myelosuppression with higher risk of infection and hemorrhage. At present, disease free survival at 5 years in acute lymphoblastic leukemia, Hodgkin's disease, diffuse lymphomas in adults and children and nodular lymphomas in adults according to prognostic factors are, good: 75 to 90% intermediate: 50-75% and poor: 25 to 50% . In acute myeloblasts leukemia in children and adults these rates are 30-50% and less than 25% , respectively chronic leukemias have shown little or no progress at all in recent years, with the exception of a few patients submitted to bone marrow transplantation.

curación de las leucemias y los linfomas. El haber establecido mejores factores pronósticos ha hecho posible la identificación de distintos grupos pronósticos y la orientación del tratamiento de acuerdo con éstos. Los principales factores pronósticos en la leucemia son el tipo celular y los subtipos FAB, la edad, el recuento de leucocitos, los marcadores inmunológicos y las alteraciones citogenéticas. En los linfomas, dichos factores son la edad, los subtipos histológicos, los síntomas, el compromiso mediastinal, compromiso extranodal y el tamaño del tumor. De acuerdo con estos factores se han clasificado los pacientes como de buen, intermedio o pobre pronóstico. El tratamiento de todas estas enfermedades ha evolucionado hacia el uso de combinaciones más agresivas de 4 a 8 drogas en la inducción prolongada y la consolidación, durante periodos de 6 a 8 meses, sin terapia de mantenimiento por 2 a 3 años. Todos estos tratamientos producen una mielosupresión severa lo que aumenta el riesgo de hemorragia e infección. En la actualidad, la sobrevivida a 5 años, libre de enfermedad, para la leucemia linfoblástica aguda, la enfermedad de Hodgkin, los linfomas difusos en adultos y niños y los linfomas nodulares en los adultos, de acuerdo con los factores pronósticos es: pronóstico bueno: 75 a 90%, intermedio: 50 a 75% y pobre pronóstico: 25 a 50%. En la leucemia mieloblástica aguda en niños y adultos estas tasas son del 30-50% y menos del 25% respectivamente. Poco o nulo ha sido el progreso en las leucemias crónicas en los años recientes, a excepción de unos pocos pacientes que han sido sometidos a trasplante de médula ósea.

NEW TRENDS IN THE TREATMENT OF NON-HODGKIN-LYMPHOMAS. Rolf A. Streuli, Switzerland.

After long and controversial discussions on histological classification of non-Hodgkin-lymphomas the International Working Formulation has finally brought a unifying concept that is clinically practicable and allows to compare studies between different centers. Modern principles in radiotherapy and combination chemotherapy did not bring a major breakthrough in the management of low grade lymphomas. The best treatment probably is a palliative approach without intention to achieve a complete remission of the disease. In large cell lymphoma, however, with aggressive combination chemotherapy today remission rates of 70 to 80% are achieved and—even more important—these remissions are durable. 60 to 70% of the patients have long term remissions and most of them can be considered as cured.

NUEVAS TENDENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN. Rolf A. Streul" Suiza.

Después de largas discusiones y controversias sobre la clasificación histológica de los linfomas no Hodgkin, la International Working Formulation ha propuesto finalmente un concepto que es utilizable en la práctica clínica y que permite la comparación entre estudios de distintos centros. Los principios modernos de radioterapia y quimioterapia combinada no aportaron un avance significativo en el manejo de los linfomas de bajo grado. Probablemente el mejor tratamiento es un enfoque paliativo sin la intención de alcanzar una remisión completa de la enfermedad. Sin embargo, en el linfoma de células grandes con el uso agresivo de la quimioterapia combinada se obtienen hoy en día tasas de remisión del 70-80% y lo que es aún más importante, estas remisiones son duraderas. De un 60 a un 70% de los pacientes presentan remisiones a largo plazo y la mayoría de ellos se los puede considerar curados.

⁶⁷GALLIUM SCINTIGRAPHY IN ONCOLOGIC PATIENTS. Ronald D. Neumann, USA.

This talk will review some of the uses of gallium-67 scintigraphy in the diagnostic staging of cancer patients and its role in following metastatic disease in patients with gallium-avid tumors. Examples will include Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, hepatocellular carcinoma, lung cancer, and melanoma. Data from a comparative study using gallium scans and scintigraphy with radiolabeled anti-melanoma monoclonal antibodies will be presented.

LA GAMMAGRAFIA CON ⁶⁷ GALIO EN LOS PACIENTES ONCOLOGICOS. Ronald D. Neumann, EUA.

En esta conferencia se revisarán algunos de los usos de la gammagrafía con galio-67 en la determinación diagnóstica de los estadios en que se encuentran los pacientes con cáncer y su papel en el seguimiento de las metástasis en los pacientes con tumores ávidos de galio. Entre los ejemplos estarán los linfomas Hodgkin y no-Hodgkin, el carcinoma hepatocelular, el cáncer pulmonar y el melanoma. Se presentarán los datos de un estudio comparativo entre el uso de la escanografía con galio y el de la gammagrafía con anticuerpos monoclonales antimelanoma marcados radioactivamente.

T AND B CELL GENE REARRANGEMENTS IN LEUKEMIAS AND LYMPHOMAS. Jorge J. Yunis, USA.

It is increasingly evident that specific chromosomal translocations are involved in the origin of most human B-cell and T-cell neoplastic diseases. As a result of these translocations, proto-oncogenes are placed in close proximity to genetic elements capable of directing transcription at some distance. In Burkitt's lymphoma and L3 acute lymphocytic leukemia with a t(8;14) (q24.1; q32.3), the *c-myc* proto-oncogene, normally located at band 8q24.1, generally rearranges upstream of the IgH constant genes at band 14q32.3 (Leder et al, Science 222: 765, 1983). A similar mechanism has been found for the t(11;14) (q13.3; q32.3) in chronic lymphocytic leukemia and the t(14;18) (q32.3; q21.3) in follicular lymphoma. In these cases the proto-oncogenes *bcl-1* and *bcl-2*, respectively, usually rearrange with the J region upstream of the IgH constant genes on chromosome 14 (Tsujimoto et al, Science 224:1403, 1984 and 226:1097, 1984). Further, in a molecular analysis of the t(14;18) in the various histologic subtypes of follicular lymphoma we found a similar rearrangement of *bcl-2* with the J region of IgH, suggesting that this rearrangement, found in approximately 85 percent of all follicular lymphomas, may be crucial to the follicular process (Yunis et al, NEJM. In press). We have found that *bcl-1* rearranges not only in t(11;14) (q13.3; q32.3) but also in chromosomal variants involving band 11q23.3, which together with t(11;14) represent approximately 20 percent of all B-cell chronic lymphocytic leukemias.

In all, 65 percent of non-Hodgkin's lymphomas have a reciprocal translocation involving band q32.3 of a chromosome 14 and one of at least seven different chromosomes. Recently, for example, we found a rearrangement of the oncogene *Hu-ets-1* and IgH genes in diffuse large cell lymphoma with a t(11;14) (q23.3; q32.3).

REORDENAMIENTOS GENETICOS EN LAS CELULAS T Y B EN LAS LEUCEMIAS Y LOS LINFOCITOS. Jorge J. Yunis, EUA.

Es cada vez más evidente que hay traslocaciones cromosómicas específicas involucradas en el origen de la mayoría de las neoplasias humanas de células B y de células T.

Como resultado de estas traslocaciones, hay proto-oncógenos que se sitúan muy cerca a elementos genéticos que son capaces de dirigir la transcripción a cierta distancia. En el linfoma de Burkitt y la leucemia linfocítica Aguda L3 con una t(8;14) (q 24.1; q 32.3), el proto-oncógeno *c-myc*, que normalmente se localiza en la banda 8q 24.1, generalmente se reordena arriba de los genes constantes IgH en la banda 14q 32.3 (Leder et al, Science 222: 765, 1983). Se ha encontrado un mecanismo similar en la t(11;14) (q 13.3; q 32.3) en la leucemia linfocítica crónica en la t(14;18) (q 32.3; q 21.3) en el linfoma folicular. En estos casos, los proto-oncógenos *bel-1* y *bcl-2*, respectivamente, usualmente se reordenan con la región J arriba de los genes constantes IgH en el cromosoma 14 (Tsujimoto et al, Science 224:1403, 1984 y 226:1097, 1984). Más aún, en un análisis molecular de la t(14;18) en varios subtipos histológicos de linfoma folicular nosotros encontramos un reordenamiento similar del *bcl-2* con la región J de IgH, lo que sugiere que este reordenamiento hallado en aproximadamente el 85% de todos los linfomas foliculares, podría ser crucial en el proceso folicular (Yunis et al, NEJM. En imprenta). Hemos encontrado que el *bel-1* se reordena no sólo en la t(11;14) (q 13.3 q 32.3) sino también en las variantes cromosómicas que involucran la banda 11q23.3, la que junto con la t(11;14) representa aproximadamente un 20% de todas las leucemias linfocíticas crónicas de células B. Globalmente, el 65% de los linfomas no-Hodgkin tiene una translocación recíproca que involucra la banda q32.3 de un cromosoma 14 y uno de por lo menos siete distintos cromosomas. Por ejemplo, recientemente encontramos un reor-

T-cell neoplasms also show chromosomal translocations or inversion with gene rearrangements. Molecular analysis of T-cell tumors suggests that the alpha chain of the T-cell receptor is frequently involved in these diseases. The locus for the alpha T-cell receptor at band 14q1.2 rearranges with *c-myc* in T-leukemia with a t(8;14) (q24.1; q1.2) and is also rearranged in the inv(14) (q1.2; q32) and t(11;14) (p13; q11.2) in acute T-cell leukemias (Erikson et al, Science 232:884, 1986). Since human T-cell malignancies in areas endemic for the human T-cell leukemia virus 1 (HTLV-1) (Gallo et al, Prog Cancer Res Ther 32:183, 1985) may also carry translocations or inversions involving chromosome band 14q1.2 (Sadamori et al, Cancer Genet Cytogenet 17, 279, 1984), HTLV-1 may be found to have an indirect role in leukemogenesis, probably similar to the role of EBV in African Burkitt's lymphoma. HTLV-1 infection may result in increased numbers of T cells susceptible to develop a chromosomal rearrangement, possible during T-cell receptor gene rearrangements.

denamiento del oncógeno Hu-*ets-1* y los genes IgH en el linfoma difuso de células grandes con una t(11;14) (q 23.3; q 32.3).

Las neoplasias de células T también presentan translocaciones o inversiones con reordenamientos genéticos. El análisis molecular de los tumores de células T sugiere que la cadena alfa del receptor de la célula T se halla con frecuencia involucrado en estas enfermedades.

El locus para la cadena alfa del receptor de células T en la banda 14q1.2 se reordena con el *c-myc* en la leucemia-T con una t(8;14) (q24.1; q11.2) y también se reordena en la inv (14) (q11.2; q32) y la t(11;14) (p13; q11.2) en las leucemias agudas de células T (Erikson et al, Science 232:884, 1986). Puesto que los tumores malignos de células T en áreas que son endémicas para el virus humano de leucemia de células T (HTLV-1) (Gallo et al, Prog. cáncer. Res. Thes. 32:183, 1985) pueden tener también translocaciones o inversiones que involucren la banda cromosómica 14q1.2 (Sadamori et al, cáncer Genet Cytogenet 17,279, 1984) el HTLV-1 podría tener un rol indirecto en la génesis de la leucemia, similar, probablemente, al rol del EBV en el linfoma de Burkitt Africano. La infección con HTLV-1 podría producir un aumento en el número de células T susceptibles de desarrollar reordenamientos cromosómicos, posiblemente durante los reordenamientos de los genes del receptor de las células T.

THE BIOSTATISTICS AND COMPUTERS IN MEDICAL PRACTICE. Alvaro Muñoz, and Carlos Santos-Burgoa, USA.

Statistical software is now widely available for the construction of predictive models useful in medical practice. Given a constellation of explanatory variables one can investigate their joint contribution in predicting a value on a continuous scale (linear regression) or disease (logistic regression) or time to death (Cox regression). Once a model has been obtained, it may be used as an aide for prognostic evaluation. In particular, a recent proposal (Lameshow et al, Am. J. of Epi., '85) for the use of microcomputer spread sheet packages as an adjunct to logistic regression for the estimation of probabilities of disease will be shown. The increasing availability of computational power can also be used for obtaining information on the variability of the estimates without having to make certain unverifiable assumptions. These assumptions are replaced with computer intensive calculations. An illustration of these methods will be given in the context of survival data.

LA BIOESTADISTICA Y LOS COMPUTADORES EN LA PRACTICA MEDICA. Alvaro Muñoz y Carlos Santos Burgoa, EUA.

Actualmente, el Software estadístico se encuentra ampliamente disponible para la elaboración de modelos predictivos útiles en la práctica médica. Dada una constelación de variables explicativas se puede investigar su contribución conjunta en la predicción de un valor en una escala continua (regresión lineal) o en una enfermedad (regresión logística), o en el lapso de tiempo hasta la muerte (regresión Cox). Una vez obtenido un modelo, puede ser utilizado como auxiliar en la evaluación del pronóstico. Particularmente, se mostrará una propuesta reciente (Lameshow et al, Am J of Epi, 1985) sobre el uso de paquetes de hojas de cálculo de microcomputador como aditamento para la regresión logística en la evaluación de las probabilidades de enfermedad. El aumento en la disponibilidad del poder de los computadores también puede ser utilizado para obtener información sobre la variabilidad de los cálculos sin necesidad de hacer ciertas suposiciones no verificables. Estas suposiciones son reemplazadas por cálculos intensivos del computador. Se ilustrarán estos métodos en el contexto de los datos de supervivencia.

THE FRENCH COMPUTER NETWORK FOR THE SURVEILLANCE OF COMMUNICABLE DISEASES. A.J. Valleron and E. Bouvet, France.

Since 1984, november 1st, a computer network has been developed with the aims of 1/ allow the surveillance of communicable diseases that were not notifiable or that were poorly notified by doctors, 2/ enhance communication between the various partners a priori involved in the surveillance, control and epidemiology of communicable diseases, 3/ distribute widely and quickly the epidemiological informations which are collected at the national or regional levels.

The network associates the National Department of Health, the local Health offices, clinical, biological and epidemiological laboratories and Sentinel General Practitioners (SGP), scattered throughout the France, who collect the surveillance data. All the partners are equipped with home terminals and may communicate their data or consult the informations 24 hours a day. The SGPs collect routinely data on influenza syndroma, viral hepatitis, acute urethritis, measles and mumps. The network distributes electronic bulletins summarizing the surveillance data, the regional statistics concerning other diseases and epidemiological and administrative news. Electronic mail is extensively used for data validation and exchange of informations between the partners of the network.

Technical specificities of the hardware and software of the system will be shortly described. The various applications which are implemented on the network will be presented. Epidemiological results which have been obtained concerning the variations of incidences with time and place and the distributions of ages at attack of the different diseases under surveillance will be discussed.

LA RED DE COMPUTACION FRANCESA PARA LA VIGILANCIA DE LAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES. Alain - Jacques Valleron y E. Bouvet, Francia.

Desde el 1.º de noviembre de 1984 se está desarrollando una red de computador con los siguientes propósitos: 1/ permitir la vigilancia de las enfermedades transmisibles que eran poco o nada reportadas por los médicos. 2/ establecer la comunicación entre los distintos miembros que estaban a priori involucrados en la vigilancia, el control y la epidemiología de las enfermedades transmisibles. 3/ distribuir rápida y ampliamente la información epidemiológica que se recolecta a nivel nacional o regional.

La red comunica el Departamento Nacional de Salud con las oficinas locales de salud, los laboratorios biológicos y epidemiológicos y el Sentinel General Practitioners (SGP) que se encuentran esparcidos a lo largo de Francia, quienes recolectan los datos de vigilancia. Todos los miembros están equipados con un terminal en casa y pueden comunicar sus datos o consultar la información durante las 24 horas del día. Los SGP recolectan, de rutina, datos sobre influenza, hepatitis viral, uretritis aguda, sarampión y parotiditis. La red distribuye boletines electrónicos con resúmenes de los datos de vigilancia, estadísticas regionales respecto a otras enfermedades y noticias epidemiológicas y administrativas. El correo electrónico se usa ampliamente para la validación de datos y el intercambio de información entre los miembros de la red.

Se describirán brevemente las especificaciones técnicas del hardware y el software del sistema. Se presentarán las diversas aplicaciones que tiene la red. Se discutirán los resultados epidemiológicos obtenidos respecto a las variaciones en incidencia con el tiempo y el lugar y la distribución por edades de los ataques de las distintas enfermedades que se tienen bajo vigilancia.

COMPUTER SYSTEM AND HOSPITAL LIBRARY. Akihiro Igata and Ichiro Kumamoto, Japan.

Hospital library system connotes two meanings; one is the usual system by which enough medical information from books and journals can be acquired from files, and the other being the information system for documents and protocols of patients in any hospital file. In the former, we have already long implemented the international information network such as JOIS. Through key words of each paper, desired literatures can immediately be obtained. Recently it is becoming possible to acquire any information through personal computers, justifying the convenience of the procedure and cost. In the latter, the most salient step is the general consensus of all doctors and related persons. The advantage of a consensus is that protocols and/or summaries become standardized and can be appropriately fed in a com-

EL SISTEMA DE COMPUTACION Y BIBLIOTECA HOSPITALARIA. Akihiro Igata e Ichiro Kumamoto, Japón.

El sistema de biblioteca hospitalaria tiene dos sentidos: uno es el sistema usual por medio del cual se puede obtener de los archivos suficiente información médica de libros y revistas; el otro es el sistema de información para los documentos y protocolos de los pacientes de cualquier archivo hospitalario. Respecto al primero, por largo tiempo hemos implementado la red internacional de información como el JOIS, A través de palabras claves de cada artículo puede ser obtenida de inmediato la literatura deseada. Recientemente se ha hecho posible la adquisición de cualquier información por medio de los computadores personales, lo que justifica la conveniencia del método y su costo. Respecto al segundo, el paso más prominente ha sido el consenso de todos los doctores

puter system. Correspondingly, desired analyses of patient clinical features, including statistics become quick and easily accessible. However, it is of utmost importance to consider that the most suitable system is derived from simplicity and as much information as possible.

This hospital library, therefore is not only complete, but also precise, doing away with complicated protocols and/or summaries that lend lesser support and cooperation from medical personnel. We hope this computer system in the hospital library as initiated by our university hospital will be widely accepted in many hospitals in wide areas, so that a total regional network of any medical information will be possible.

Apart from this plan, nationwide network of medical information concerning diseases are being planned. For example, we proposed a total information network of Duchenne type muscular dystrophy throughout Japan. Japan has established 24 special hospitals for more than 2,000 dystrophic patients and a promising study group sponsored by the government have been working for 20 years. In this team, in which I am a project leader, the standardized protocol system was introduced so that documents become easily available for total statistics and analysis. The mechanics of this system, in which any ward should send the filled standardized protocols to the center twice a year, affords centralization of all documents of all patients in Japan and henceforth formulate a nationwide data base of muscular dystrophy. The comparison of the clinical features in different areas is also possible in this system. In addition, a wholesome evaluation of the disease natural course and effect of any new treatment can be obtained. Thus, we feel, the hospital library is as well developing for the futural medicine. The employment of a computer system complements its success.

y el personal asociado. La ventaja del consenso es que todos los protocolos y/o resúmenes se estandarizan y pueden meterse a un sistema de computador. En correspondencia, los análisis deseados de los datos clínicos de los pacientes, incluidas las estadísticas, se hacen accesibles fácil y rápidamente. Sin embargo, es de la mayor importancia considerar que el sistema más adecuado implica la simplicidad y la mayor cantidad posible de información. Por lo tanto, esta biblioteca hospitalaria es no sólo completa sino también precisa, evitando los protocolos y/o resúmenes complicados que prestan menos apoyo y cooperación al personal médico. Esperamos que así como lo implementamos en nuestro hospital Universitario este sistema de biblioteca hospitalaria sea ampliamente aceptado en muchos hospitales y en vastas áreas, para que así sea posible establecer una red regional global para cualquier información médica.

Aparte de este plan, se está planeando una red nacional de información médica sobre algunas enfermedades preocupantes. Por ejemplo, nosotros propusimos la creación de una red total de información, a lo largo del Japón, para la distrofia muscular tipo Duchenne. En el Japón se han establecido 24 hospitales especializados para más de 2,000 pacientes con distrofia muscular, y un promisorio grupo de estudio, patrocinado por el gobierno, ha estado trabajando por más de 20 años.

En este equipo de trabajo, del cual yo soy líder de uno de los proyectos, se introdujo el sistema del protocolo estandarizado de forma tal que los documentos fueran fácilmente asequibles para el análisis y la elaboración de estadísticas globales. La mecánica de este sistema, en la cual cada seccional envía dos veces al año los protocolos estandarizados llenos a la central, permite la centralización de todos los documentos de todos los pacientes en Japón y así posibilita el establecimiento de una base de datos nacionales sobre la distrofia muscular. Con este sistema también es posible la comparación de los aspectos clínicos entre las distintas áreas. Adicionalmente, se puede obtener una evaluación global del curso natural de la enfermedad y de los efectos de cualquier tratamiento nuevo. Por lo tanto, nosotros creemos que la biblioteca hospitalaria también se está desarrollando para la medicina del futuro. El empleo de un sistema de computador complementa su éxito.

MEDICAL JOURNALS AND THE DISSEMINATION OF MEDICAL KNOWLEDGE. Stephen Lock, U.K.

Every medical editor knows how poor the quality is of the majority of the articles he sees submitted for publication in his journal: they neither start with a question nor conclude with an answer; there is little logical thread throughout, no discernible message, and a poor writing style. Yet this is hardly the fault of the authors: most of them have not been taught how to write good medical articles and they have

REVISTAS MEDICAS Y DIVULGACION DEL CONOCIMIENTO MEDICO, Stephen Lock, Reino Unido.

Todo editor médico conoce la pobre calidad de la mayoría de los artículos que se envían para publicar a su revista: ni empiezan con una pregunta ni concluyen con una respuesta, tienen poco desarrollo lógico, carecen de un mensaje discernible y el estilo literario es pobre. Sin embargo, difícilmente es esto culpa de los autores: a la mayoría de ellos no se les ha enseñado cómo escribir buenos artículos médicos y en cual-

only to turn to any medical journal to see examples which though published they would be ill-advised to follow.

Nevertheless, the tiro can be taught how to write if he follows several simple rules. (1) Pay attention to the scientific style, and aim at answering 4 basic questions why did you start? what did you do? what answer did you get? what does it mean? The IMRAD structure (introduction material/methods, results, discussion) fits the needs of these questions and is a useful prop. (2) Use the usual rules of writing good English prose. (3) Seek the advice of colleagues at all stages of the draft and aim at having no fewer than 4-5 drafts before submitting the completed manuscript. (4) Consult articles in good journals, including the journal you are submitting the article to, to see how the final material is presented.

All these points will be illustrated in my lecture, which will also present a detailed flow chart for writing a typical medical article.

quier revista médica encuentran ejemplos que, aunque publicados, no son aconsejables de seguir. Aun así, al científico se le puede enseñar a escribir si sigue algunas reglas simples. 1) ponga atención al estilo científico y propóngase contestar cuatro preguntas básicas: ¿por qué comenzó?, ¿qué hizo?, ¿qué respuesta obtuvo?, ¿qué significa? La estructura IMRAD (Introducción, Material/Métodos, Resultados, Discusión) llena los requisitos de estas preguntas y es un patrón útil. 2) Utilice las reglas usuales para la escritura de prosa correcta en español 3) Busque el consejo de los colegas en todos los estadios del trabajo preliminar (el "borrador") y elabore por lo menos 4 ó 5 trabajos preliminares antes de enviar a publicar el manuscrito definitivo. 4) Consulte artículos en buenas revistas, incluida la revista a la que va a enviar el artículo, para ver cómo está presentado el material final.

Se ilustrarán todos estos puntos en mi charla, en la que se incluirá un diagrama de flujo detallado para la escritura de un artículo médico típico.

A BIOMEDICAL DATA NETWORK FOR THE ANDEAN COUNTRIES. José F. Patiño, Myriam González and Yolanda De la Carrera, Colombia.

INFORMED and SIBRA constitute a biomedical information network that has been established in Colombia as a collaborative effort of OFA Foundation for the Advancement of Medical Sciences, the Panamerican Federation of Medical Schools, COLCIENCIAS and ICFES.

The INFORMED system is based around a coordinating center operated by PAFAMS and the affiliation of 22 medical schools, teaching hospitals, research institutes, and other institutions. Fourteen terminals, located at various institutions, have their own code for direct access to MEDLARS of the National Library of Medicine (Bethesda).

SIBRA is the biomedical information system that covers the Andean Region; the first phase is being implemented in Colombia under support of IDRC and in close collaboration with the international operation of BIREME. The Colombian Biomedical Data Base in being formed, and a substantial portion is already available in microcomputer format.

The Colombian program represents a major step forward in the process of rationalization of scientific information services in Latin America.

UNA RED DE DATOS BIOMEDICOS PARA LOS PAISES ANDINOS. José F. Patiño, Myriam González and Yolanda De la Carrera, Colombia.

El INFORMED y el SIBRA constituyen una red de información biomédica que se ha establecido en Colombia como resultado de un esfuerzo cooperativo entre la OFA, la Fundación para el Progreso de las Ciencias Médicas, la Federación Panamericana de Escuelas de Medicina, COLCIENCIAS e ICFES.

El sistema INFORMED se basa en un centro de coordinación operado por PAFAMS y en la afiliación de 22 escuelas de medicina, hospitales universitarios, institutos de investigación y otras instituciones. Hay catorce terminales, localizadas en varias instituciones, que tienen su propio código para el acceso directo a MEDLARS de la Biblioteca Nacional de Medicina (Bethesda).

El SIBRA es el sistema de información biomédica que cubre a la Región Andina; la primera fase se está implementando en Colombia bajo el auspicio del IDRC y en colaboración cercana con la operación internacional de BIREME. Se está formando la Base de Datos Biomédicos Colombiana y una porción substancial ya está disponible en formatos de microcomputador.

El programa colombiano representa un gran paso adelante en la racionalización de los servicios de información científica en América Latina.

COMPUTERS IN MODERN MEDICINE. Igata Akihiro, Japan.

The knowledge and information are so enormously increasing parallel to the progress of modern medicine

LOS COMPUTADORES EN LA MEDICINA MODERNA. Igata Akihiro, Japón.

Es tan enorme el incremento en el conocimiento y la información, paralelo al progreso de la medicina

that we are now compelled to organize our data in a systematic way for more effective usage in medical illnesses.

Unfortunately, terminologies in the textbooks of internal Medicine remain prosaic, and imprecise descriptions such as "not rare", "may exist", "frequently", "not unusual" are repeatedly used. As such, the practitioner and researcher can not obtain substantial information especially for a novice without adequate experience and knowledge in statistics. Having realized these caveats, we embarked on a new Quantitative Diagnosis Aid System. In this computerized system, programs are proposed so that the possibility of each disease entity is expressed in a quantitative manner. Accordingly, this programming can formulate a more substantial diagnosis. The two kinds of programs designed consists of one being general in that data are processed according to the conventional information gathering for every patient and the second, highly specific, based mostly on the patients' detailed medical profile and progress. All new data obtained are added to the system once confirmed. Adequate data base for any disease throughout Japan has also become a recent task. For instance, 27 muscular dystrophy centers are presently functional in Japan in an attempt to systematically come out with an acceptable data base utilizing computers. This nationwide program includes facts about onset, natural course, effects of drugs, etc. This system is confirmed to be useful for clinical research and statistics.

In modern hospitals, such as ours, almost all systems become computerized. As a most advanced hospital, we innovated computerized order forms which are dispensed through manipulating terminals by medical personnel. Since data regarding clinical characteristics and pharmacotherapy are included, the system became an experience not only practical but also advantageous for total patient management as well research.

In this day and age of modern medicine, can the computers be indispensable?

moderna, que nos vemos obligados ahora a organizar nuestros datos de una manera sistemática para lograr un uso más ejecutivo de éstos en las enfermedades médicas.

Desafortunadamente la terminología de los textos de Medicina Interna continúa siendo prosaica, y se usan repetidamente descripciones imprecisas como "no es raro", "pueden existir", "frecuentemente" o "no es inusual". De esta manera, los practicantes y los investigadores no pueden obtener una información substancial, especialmente el novicio sin una experiencia adecuada y un conocimiento de las estadísticas. Habiendo comprendido estos hechos, nos embarcamos en un nuevo sistema de ayuda al diagnóstico cuantitativo. En este sistema computarizado se proponen los programas de forma tal que se exprese de manera cuantitativa la posibilidad de cada entidad patológica. Así, esta programación puede formular un diagnóstico más substancial. Se diseñaron dos tipos de programas: uno que es general en el que la información se procesa de acuerdo con la información convencional recopilada de cada paciente y el otro, que es muy específico, basado principalmente en el cuadro clínico detallado y la evolución del paciente. Todos los datos nuevos que se obtengan, una vez confirmados, se adicionan al sistema. Recientemente un nuevo objeto ha sido el establecimiento de una base de datos para cualquier enfermedad a todo lo largo del Japón. Por ejemplo, actualmente funcionan en Japón 27 centros de distrofia muscular en un intento de obtener sistemáticamente una base de datos aceptable utilizando los computadores. Este programa nacional incluye datos sobre el comienzo, el curso natural, los efectos de las drogas, etc. Este sistema ha comprobado ser útil para la investigación clínica y las estadísticas.

En los hospitales modernos como el nuestro casi todos los sistemas se han computarizado. Como hospital de avanzada, hemos innovado los formatos de recetas computarizados, las que son dispensadas por el personal médico a través de la manipulación de terminales. En vista de que en el sistema se incluyen datos referentes a las características clínicas y la farmacoterapia, éste se ha convertido en una experiencia práctica y ventajosa tanto para el manejo total del paciente como para la investigación. ¿En esta época de la medicina moderna, pueden ser indispensables los computadores?

THE AVOIDANCE MECHANISM OF THE IMMUNE RESPONSE IN PARASITE DISEASE. R.S. Phillips, U.S.

Parasitic infections of man, which are not rapidly lethal, are characteristically long lasting. Some parasites can be shown to provide a profound stimulus to the immune system but the immune responses apparently do not include protective elements which

LOS MECANISMOS DE EVASION DE LA RESPUESTA INMUNE EN LA ENFERMEDAD PARASITARIA. R.S. Phillips, Reino Unido.

Las enfermedades parasitarias en el hombre, que no son rápidamente letales, son característicamente de larga duración. Se puede ver cómo algunos parásitos estimulan profundamente el sistema inmune pero en apariencia las respuestas inmunes no incluyen elemen-

would prejudice the parasites survival. Many parasites, however, do stimulate immune responses which include anti-parasitic protective components but nevertheless the parasites survive, albeit at low levels, for considerable periods. Parasites have evolved various strategies for surviving in the face of immune attack. Making reference to important parasitic infections of man, the strategies which will be discussed in the paper are: antigenic variation by parasites, parasite disguise, parasite mediated suppression of anti-parasitic immune responses, parasite survival in sheltered sites, and survival mechanisms of parasites in macrophages. In addition the importance of genetical and environmental factors on the immune responsiveness of man to parasitic infections will be discussed.

tos de protección que pudieran perjudicar la supervivencia de los parásitos. Sin embargo, muchos parásitos sí estimulan respuestas inmunes que incluyen componentes protectores anti-parasitarios y aun así éstos sobreviven, aunque a bajos niveles, por períodos considerables. Los parásitos han desarrollado varias estrategias para sobrevivir frente al ataque inmune. Haciendo referencia a importantes infecciones parasitarias del hombre, las estrategias que se discutirán en este artículo son: la variación antigénica de los parásitos, su disfraz, la supresión mediada por los parásitos de las respuestas inmunes anti-parasitarias, la supervivencia de los parásitos en lugares protegidos y los mecanismos de supervivencia de los parásitos en los macrófagos. Además se discutirá la importancia de los factores genéticos y ambientales en la capacidad de respuesta inmune humana frente a las infecciones parasitarias.

GASTRO ENTEROLOGICAL AND HEPATIC COMPLICATIONS DURING AIDS, Marc Cerf, France.

In AIDS digestive tract and hepatic complications are commonly seen. Many of these complications have a specially poor prognosis and have dramatic courses.

Intestinal complications were prospectively studied in 35 patients. Patients had severe, debilitating diarrhea, often in the form of cholera-like secretory diarrhea or necrotizing colitis. Opportunistic organisms were mainly associated with these disorders and included cyto-megalo-virus, *Cryptosporidium*, atypical mycobacteria, *isospora belli*. Microsporidia were not found in this group of patients.

A "gay bowel syndrom" was sometimes associated and could have been an initiating disorder.

— esophageal mycosis was common, but other fungal localizations were not seen along the GI tract.

— In 20 patients, liver biopsies were systematically performed and compared with clinical, biological and bacteriological data.

In all these patients, pathological findings were observed including granulomatous hepatitis (12 cases) hepatic necrosis (3 cases) and in 16 out of 20 patients vascular changes. These included Kúpffer cell proliferation, sinusoidal dilatation, peliosis-like modifications and Kaposi's sarcoma.

Cyto-megalo-virus was found in 18 out of 20 cases, pointing towards a relationship between vascular abnormalities, Kaposi's sarcoma and this particular viral infection.

In any case, preventive and conservative measures should be considered among medical and nursing staff when managing or examining patients with AIDS. These measures will be discussed.

COMPLICACIONES GASTROENTEROLOGICAS Y HEPATICAS DURANTE EL SIDA. Marc Cerf, Francia.

En el SIDA son comunes las complicaciones digestivas y hepáticas muchas de las cuales tienen un pronóstico particularmente malo y un curso dramático.

Se estudiaron prospectivamente las complicaciones intestinales en 35 pacientes. Los pacientes presentaron diarrea severa y debilitante, con frecuencia en forma de diarrea secretora tipo cólera o colitis necrotizante. Con estos desórdenes se asocian principalmente organismos oportunistas entre los que se encuentran citomegalovirus, *criptosporidium*, microbacterias atípicas e *isospora belli*. No se encontraron *microsporidium* en este grupo de pacientes. Algunas veces hubo un "síndrome del intestino del homosexual" asociado y pudo haber sido el trastorno iniciador.

La micosis esofágica fue común, pero no se encontraron micosis en otras localizaciones del tracto gastrointestinal.

Se practicaron biopsias hepáticas sistemáticas en 20 pacientes, los que fueron comparados con los datos clínicos, biológicos y bacteriológicos. Hubo hallazgos patológicos en todos estos pacientes, incluyendo hepatitis granulomatosa (12 casos), necrosis hepática (3 casos) y en 16 de 20 pacientes se encontraron cambios vasculares. Dentro de éstos estaban proliferación de células de Kúpffer, dilatación sinusoidal, cambios tipo peliosis y sarcoma de Kaposi.

El citomegalovirus se encontró en 18 de 20 casos, señalando una relación entre las anomalías vasculares, el sarcoma de Kaposi y este tipo de infección viral.

En cualquier caso el personal médico y de enfermería deberá considerar la implementación de medidas preventivas y cuidados especiales al manejar o examinar pacientes con SIDA. Estas medidas serán discutidas.

PRACTICAL APPRECIATION OF SEVERITY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD). Marc Cerf, France.

Because of the absence of any clear pathophysiology and of any specific treatment, clinical and/or biological indicators of severity are an absolute need when coping with IBD. Objective data have to be collected as well when managing individual patients as when surveying groups of patients whose clinical expression is fundamentally heterogeneous.

Two types of situations will be considered.

1. In 30 patients with Crohn's disease, the clinical activity index (CAI) as described by the American NCCDS was compared with some biological tests in order to answer the question whether biological data could be substituted to the CAI or could bring some further information about the severity of the disease or about therapeutic indications.

The study indicates that most biological markers are redundant with the CAI and are of limited usefulness. Only few indicators may be of use:

- CRP as an indicator of the inflammatory process.
- Serum albumin as a marker of nutritional state.
- Alpha-I-anti-trypsin clearance as a marker of protein losing enteropathy.

As a matter of fact, these phenomena are not clearly taken into account by the CAI, though they are of interest in the scope of management and therapeutic decision. Scintigraphy with "In-tagged polynuclears" was also studied and appears to be of limited value.

2. In patients with fulminating colitis (either ulcerative colitis or granulomatous colitis), criteria of severity as described throughout the medical literature appear to be highly variable.

Studying a group of 24 patients with fulminating colitis, a computerized analysis of correspondences was performed, comparing 20 different criteria. This study showed that some few radiological criteria are of value in appreciating the severity of so-called fulminating colitis. Rather than the absolute value *per se* of some clinical data (such as fever, pulse rate, number of liquid stools), the evolution of these clinical elements has to be taken into account during short time aggressive therapy. In contrast, biological data are of little value.

Thus, rapid colectomy should be performed in patients over 50 years, in patients with abdominal distension and in patients whose pulse rate, fever and diarrhea are unchanged after 5 to 7 days of an intensive care. Loss of weight, anemia, white blood cell count, albuminemia, electrolyte disturbances do not appear of major prognostic value.

In so far as one seeks to reduce the high mortality rate of fulminating colitis, delayed operations or timid medical therapy have to be avoided.

APRECIACION PRACTICA DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. Marc Cerf, Francia.

En vista de la carencia de una fisiopatología clara y un tratamiento específico, se hacen indispensables los indicadores clínicos y/o biológicos de la severidad de la enfermedad inflamatoria intestinal para el manejo de esta entidad. Los datos objetivos deben recolectarse en forma igualmente correcta cuando se trata de pacientes individuales como cuando se estudian grupos de pacientes con manifestaciones clínicas fundamentalmente heterogéneas.

Se consideran dos tipos de situaciones:

1. En 30 pacientes con enfermedad de Crann se comparó el Índice de Actividad Clínica (CAI), como ha sido descrito por la NCCDS americana, con algunos estudios biológicos, para evaluar si estos datos biológicos pueden ser sustituidos por el CAI o si por el contrario pueden aportar más información respecto a la severidad de la enfermedad o a indicaciones terapéuticas. El estudio muestra que la mayoría de los marcadores biológicos son redundantes con el CAI, y son de una utilidad limitada. Sólo algunos indicadores pueden ser útiles:

- El CRP como indicador del proceso inflamatorio.
- La albúmina sérica como indicador del estado nutricional.
- El clearance de alfa-I-antitripsina como marcador de la enteropatía perdedora de proteínas.

De hecho, estos aspectos no se tienen claramente en cuenta en el CAI aunque son de interés para la comprensión del manejo y de las decisiones terapéuticas. También se evaluó la gammagrafía con nucleótidos marcados con In, la que parece tener un valor limitado.

2. En los pacientes con colitis fulminante (tanto colitis ulcerativa como colitis granulomatosa) los criterios de severidad tal como aparecen descritos en la literatura médica, parecen ser muy variables.

Al estudiar un grupo de 24 pacientes con colitis fulminante, se realizó un análisis computarizado de correspondencias, comparando 20 criterios distintos. Este estudio mostró que algunos pocos criterios radiológicos tienen valor en la evaluación de la severidad de la así llamada colitis fulminante. Más que el valor absoluto *per se* de algunos datos clínicos (como la fiebre, la frecuencia cardíaca y el número de deposiciones líquidas) se debe tener en cuenta la evolución de estos parámetros durante el tratamiento agresivo. En contraste, los datos biológicos son de escaso valor.

Así la colectomía rápida debe ser practicada en pacientes de más de 50 años, en pacientes con distensión abdominal, o en aquellos en quienes la fiebre, la frecuencia cardíaca y la diarrea han permanecido estables sin variación después de 5 a 7 días de cuidado intensivo. No parecen ser de valor pronóstico importante la pérdida de peso, la anemia, el recuento de glóbulos blancos, la albuminemia ni los trastornos electrolíticos.

Al buscar reducir la alta tasa de mortalidad de la colitis fulminante se deben evitar las operaciones retardadas y el manejo médico tímido.

INTESTINAL MICROECOLOGY. Marc Cerf, France.

Association between bacteria and digestive epithelia has been studied in animal models, but studies in the human are scarce.

In the human intestine, the epithelium associated bacterial flora does not appear to be as abundant and diversified as the intraluminal flora. One of the mechanisms involved in the association process could be bacterial adhesion specially by means of filamentous structures (i.e. fimbriae and/or glycocalyx).

In order to further study the modalities of the bacterial association to digestive epithelia, bacterial cultures were performed on small bowel and colon biopsies simultaneously with histological and electron microscopic studies. Association between bacteria and mucosa was found to be inconstant in the upper GI tract and true adhesion was rarely demonstrated, even when bacteria were grown from duodeno-jejunal biopsies.

Similarly, when colonic biopsies were performed, bacteria could be found, sticking to the colonic mucosa, but growths were rather sparse. This was in contrast with classical findings on fecal flora.

Some of these results could be partly due to technical pitfalls or artifacts. Nevertheless, adhesion did not seem to be a major phenomenon in the human GI tract, except under pathological conditions, such as acute diarrheal disease.

Bacterial adhesion to the jejunum was found in gastrectomized patients. No significant difference was found on colonic biopsies when comparing normal controls with patients having chronic inflammatory bowel disease.

Continuous enteral nutrition induced only slight modifications of the jejunal and fecal flora.

MICROECOLOGIA INTESTINAL. Marc Cerf, Francia

La asociación entre las bacterias y el epitelio intestinal ha sido estudiada en modelos animales, pero los estudios en humanos son escasos.

En el intestino humano la flora bacteriana asociada al epitelio no parece ser tan abundante y diversificada como la flora intraluminal. Uno de los mecanismos que intervienen en este proceso de asociación podría ser la adhesión bacteriana especialmente por medio de estructuras filamentosas (vale decir fimbrias y/o glucocálix).

Con el propósito de estudiar las modalidades de asociación bacteriana con el epitelio intestinal, se realizaron cultivos bacterianos en biopsias de intestino delgado y colon simultáneamente con estudios histológicos y de microscopía electrónica. Se encontró que la asociación entre las bacterias y la mucosa en el tracto gastrointestinal superior fue inconstante y sólo en raras ocasiones se pudo demostrar una verdadera adhesión, incluso cuando las bacterias se cultivaron en biopsias duodeno-yeyunales.

De igual manera, cuando se realizaron las biopsias de colon se pudo encontrar las bacterias pero su crecimiento fue más bien escaso. Lo anterior contrasta con los hallazgos clásicos en relación con la flora fecal.

Algunos de estos resultados pudieron haber obedecido a artefactos técnicos. Sin embargo, la adhesión no pareció ser un fenómeno de considerable importancia en el tracto gastrointestinal humano excepto bajo circunstancias patológicas como una enfermedad diarreica aguda.

Se encontró adhesión bacteriana en el yeyuno de pacientes gastrectomizados. No se encontró una diferencia significativa en las biopsias de colon cuando se compararon controles normales con pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

La nutrición enteral continua sólo indujo leves modificaciones en la flora yeyunal y fecal.

CLINICAL ASPECTS OF DIGESTIVE REGULATORY PEPTIDES. S. Bonfils, France.

Regulatory peptide physiology is presently extending its field from the endocrine to the neuroendocrine and paracrine mechanisms. Thus, the usual way for assessing hormone intervention in a pathophysiological process i.e. blood level dosage should be considered as a largely imperfect tool.

Actually, the problems differ when envisaging a non-regulated hormone hypersecretion (as in the case of hormone-secreting endocrine tumors) and a disturbance resulting from excessive response to a pathophysiological condition.

ASPECTOS CLINICOS DE LOS PEPTIDOS REGULADORES DIGESTIVOS. S. Bonfils, Francia.

La fisiología de los péptidos reguladores actualmente está extendiendo su campo de los mecanismos endocrinos a los neuroendocrinos y los paracrinicos. Así, la dosificación de niveles sanguíneos, que es el método usual para determinar la participación hormonal en un proceso fisiopatológico, deberá ser considerado como una herramienta bastante imperfecta.

Actualmente, los problemas difieren cuando se tiene en mente una hipersecreción hormonal no regulada (como en el caso de un tumor endocrino produc-

Clinical aspects of hormone-secreting tumors. Interest for this topic is constantly increasing for various reasons: 1. with improvement of diagnostic tools, frequency of some tumor types appears to be higher than originally believed: this is particularly the case for gastrinoma and for non-clinically expressed endocrine tumors; 2. in respect to their specific management, these tumors must be differentiated from common diseases presenting with identical symptoms for instance: gastrinoma vs duodenal ulcer; vipoma vs chronic diarrhea; gastrinoma vs steatorrhea; glucagonoma and somatostatinoma vs diabetes; etc. 3. hormone secreting tumors are indispensable models for characterizing new hormones, new mechanisms of action, consequences of chronic hormone "administration"; 4. new therapeutic tools such as somatostatin have to be assessed in their capacity of inhibiting hormone hypersecretions and/or their consequences.

Modern aspects of gastrinoma, vipoma, glucagonoma, somatostatinoma, and multiple endocrine neoplasia (MEN I) will be presented.

Other clinical aspects. Currently interest has been focussed on some problems.

1. Hormone hypersecretion and disturbances in case of gastric acid secretion suppression. This is observed in pernicious anemia (Biermer disease) and with extremely potent gastric inhibitory drugs, such as benzimidazole derivatives. The major consequence being the development of carcinoid tumors in the gastric fundus.

2. Hormonal disturbances in the short bowel syndrome (after massive intestinal resections) accompanied by acid hypersecretion.

3. Hormonal factors in peptic ulcer disease have been repeatedly studied (somatostatin liberation, molecular forms of gastrin, PP as a marker of vagal tone) but without precise practical consequences. Antral G cell hyperplasia and antral G cell hypersensitivity are rare causes of apparently common duodenal ulcers.

4. Gastric surgery is source of hormonal disturbances: excessive gastrin liberation in retained antrum with anastomotic ulcer; in vagotomized patients, abnormalities of luminal secretion of hormones and of hormones regulations; hormonal abnormalities in the dumping-syndrome.

5. Regulatory peptides as pharmacological agents for various testing are useful: a good example is the use of secretin for both endocrine (gastrinoma) and exocrine (pancreatic insufficiency) studies.

6. Therapeutic use of regulatory peptides has been considered, for a long time, as promising. However, only recently with long-duration somatostatin availability, specific indications have been suggested such as hormone hypersecretions, digestive fistulae, gastric hemorrhage, etc.

tor de hormonas) cuando se estudia el trastorno resultante de una respuesta excesiva a una condición fisiopatológica.

Aspectos clínicos de los tumores productores de hormonas. El interés por este tópico está aumentando constantemente por varios motivos: 1. con el perfeccionamiento de los métodos diagnósticos, parece que la frecuencia de algunos tipos de tumores es más alta de lo que originalmente se pensó, particularmente en el caso de los gastrinomas y los tumores endocrinos no expresados clínicamente. 2. respecto a su manejo específico, estos tumores deben diferenciarse de enfermedades que se presentan con la misma sintomatología: por ejemplo el gastrinoma vs. la úlcera duodenal; el vipoma vs. la diarrea crónica; el gastrinoma vs. la esteatorrea; el glucagonoma y el somatostatinoma vs. la diabetes; etc. 3. los tumores productores de hormonas son modelos indispensables para la caracterización de nuevas hormonas, nuevos mecanismos de acción y de las consecuencias de la "administración" crónica de hormonas. 4. se debe investigar la capacidad de nuevas armas terapéuticas, como la somatostatina, de inhibir la hipersecreción hormonal y/o sus consecuencias.

Se presentarán nuevos aspectos del gastrinoma, el vipoma, el glucagonoma, el somatostatinoma y la neoplasia endocrina múltiple (MENI).

Otros aspectos clínicos. Actualmente se está enfocando el interés hacia ciertos problemas:

1. La hipersecreción hormonal y las alteraciones que ocurren con la supresión de la secreción de ácido gástrico. Esto se observa en la anemia-perniciosa (enfermedad de Biermer) y con el uso de inhibidores gástricos extremadamente potentes como los derivados del benzimidazol. La principal consecuencia es el desarrollo de tumores carcinoides en el fundus gástrico.

2. Alteraciones hormonales en el síndrome del intestino corto (posterior a resecciones intestinales masivas) acompañado de hipersecreción ácida.

3. Se han estudiado repetidamente los factores hormonales en la enfermedad ulcerosa péptica (liberación de somatostatina, formas moleculares de la gastrina, PP como marcador del tono vagal) pero sin consecuencias prácticas precisas. La hiperplasia de las células G antrales y su hipersensibilidad son causas raras de úlceras duodenales en apariencia comunes.

4. La cirugía gástrica es una fuente de alteraciones hormonales: liberación excesiva de gastrina en el antro retenido, con úlcera de la anastomosis; anomalías en la secreción luminal de hormonas y la regulación hormonal en los pacientes vagotomizados; anomalías hormonales en el síndrome de dumping.

5. Los péptidos reguladores son útiles en varias pruebas como agentes farmacológicos: un buen ejemplo es el uso de la secretina en estudios tanto endocrinos (gastrinoma) como exocrinos (insuficiencia pancreática).

6. El uso terapéutico de los péptidos reguladores se ha considerado, por largo tiempo, como promiso-

NUTRITION AND ABSORPTION IN BOWEL DISEASES AND RESECTION. K. Seige, G. Muller and Th. Moiler, Wittenberg, GDR.

Chronic inflammations as Morbus Crohn and colitis ulcerosa, ischemias, and traumas influence the kind of the nutrition and the capacity and quality of the absorption. This concerns different kinds of infectious diseases, too. The latter takes place preferably in the tropical and subtropical countries with a high degree of intestinal infectious diseases. Bowel resections are often necessary if it is not possible to cure with conservative methods. The adaption of the small intestine depends from the extension and the localization of the resection and from the function of the liver, the gall system and the stomach. A special case is the resection of the terminal ileum which is often attended by a loss of bile acids or an overgrowth syndrom.

Our investigations had been done with an oral and intravenous load of xylose in patients with bowel resection. The velocity constants of the enteral absorption, the maximum of the absorption and other parameters were destined. The correlation between the bowel resection and the absorption velocity had been calculated. The enteral lipid digestion and absorption were proved by ^3H -palmitin acid and ^{14}C -tripalmitat. The absorption of lipids is often diminished in bowel diseases and resections which is further more augmented if the secretion of liver and pancreas is reduced. The absorption of ^{14}C -oxalic acid is a characteristic parameter for the function of the remaining bowel. Investigations with the different methods and materials give hints to the composition of diet and nutrition.

rio. Sin embargo, sólo recientemente, con la disponibilidad de somatostatina de larga duración, se han sugerido indicaciones específicas como la hipersecreción hormonal, las fistulas digestivas, la hemorragia gástrica, etc.

LA NUTRICION Y LA ABSORCION EN LAS ENFERMEDADES Y LA RESECCION INTESTINALES. K. Seige, G. Müller y Th. Möller, Wittenberg, RDA.

Las inflamaciones crónicas intestinales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, las isquemias y los traumas influyen en el tipo de nutrición y la capacidad y calidad de la absorción. Esto incluye también varios tipos de enfermedades infecciosas. Estas últimas se dan principalmente en los países tropicales y subtropicales que tienen una incidencia alta de enfermedades infecciosas intestinales.

Con frecuencia es necesaria la resección intestinal, cuando no es posible lograr una curación con métodos más conservadores. La adaptación del intestino delgado depende de la extensión y la localización de la resección y del estado funcional del hígado, las vías biliares y el estómago. Un caso especial es la resección del íleon terminal que con frecuencia se acompaña de una pérdida de ácidos biliares y de un síndrome de proliferación bacteriana.

Nuestra investigación se realizó administrando cargas orales e intravenosas de xilosa a pacientes con resección intestinal y se midieron las constantes de velocidad de la absorción enteral, el máximo de absorción y otros parámetros. Fue calculada la correlación entre la velocidad de absorción y la resección intestinal. Se corroboraron la digestión enteral de lípidos y su absorción con ^3H -Acido palmitínico y ^{14}C -tripalmitato. La absorción de lípidos se encuentra disminuida con frecuencia en la enfermedad intestinal y en la resección y esto se incrementa más aún si la secreción hepática y pancreática se disminuye.

La absorción de ^{14}C -Acido Oxálico es un parámetro característico de la función del intestino remanente. Las investigaciones realizadas con los distintos métodos y materiales son una guía acerca de la composición de la dieta y la nutrición.

EVOLUTIVE ASPECTS OF ULCERATIVE COLITIS THERAPEUTIC IMPLICATIONS. S. Bonfils, Francia.

Appreciation and prediction of spontaneous virulence is of prime importance for ulcerative colitis management. The lack of drugs capable of giving definite cure of the disease makes the appreciation of this parameter fundamental for decision of surgery in correct time and in patients with satisfying conditions.

ASPECTOS EVOLUTIVOS DE LA COLITIS ULCERATIVA IMPLICACIONES TERAPEUTICAS. S. Bonfils, Francia.

En el manejo de la colitis ulcerativa es de primordial importancia la apreciación y la predicción de la virulencia espontánea. La ausencia de drogas capaces de ofrecer una cura definitiva para esta enfermedad hace fundamental la consideración de este parámetro para decidir tratamiento quirúrgico en el momento adecuado y en pacientes en condiciones satisfactorias.

Major risks are represented by chronic dénutrition with hypoalbuminemia, acute dehydration and hemorrhages; toxic megacolon with or without perforation; colonic cancer.

Predictive factors consist in responsiveness to corticoids (local or general); extension of colonic lesions up to universal colitis; extraintestinal manifestations; psychologic traits expressing vulnerability to environmental factors and to autodepreciation.

1. Severity of individual attack may be appreciated according to Truelove's classical criteria: severe, moderate and mild evolutivity are defined in respect to number of stools, fever intensity and biological parameters. No direct implication for surgical decision can be deducted from this classification.

2. Predictive factors of UC virulence have been empirically defined, a) No response or incomplete response to corticoids. Dosage, way of administration, duration of the treatment should be accurately defined and individually adapted for appreciating the quality of the response, b) Extension of colonic lesions is not by itself an absolute criterium: speed and localization of this progression of the lesions are to be assessed. Universal colitis even poorly evolutive is likely to be never regressive, and thus to lead to surgery on the basis of protein and blood losses, and in the long run, risk of cancer, c) Extra-intestinal symptoms, such as arthritis, chronic liver disease, uveitis, evidence general implication of the disease. Totally independent from sepsis (which is curable as an acute complication) these complications have the special meaning of an intractable pathological process. In this respect, even when not presenting as permanent, they predict the necessity of total colectomy in the near or far future. After surgery, usually but not constantly, extraintestinal symptoms stop evolving out of the case of axial spondylarthritis. d) Psychosomatic factors are appreciable in 80% of UC. Apparently environmental factors are in the same percentage responsible for (or associate to) disturbing life events initiating UC attacks; but more important is the definition of the mental structure (psychological traits) observed permanently in these patients. Predictive interest of those often "fragile" structures cannot be underestimated.

3. Major risks are associated with specific conditions, often poorly controlled and/or difficult to diagnose. Chronic dénutrition is usually associated with extensive colonic lesions: not only clinical but biological definition of this dénutrition could be difficult. Dehydration and hemorrhagic anemia should be early recognized as they are in intensive care units. Perforation is often masked by high dosage corticoid therapy. Toxic megacolon, often related to therapeutic errors (anticholinergics, opioids, barium enema) is a very high risk complication: it is mandatory to have a simultaneous medical and surgical permanent appreciation of the evolutive tendency to take the surgical decision in correct time. Colonic cancer is obviously the major risk in the long

Los riesgos mayores los representan la desnutrición crónica con hypoalbuminemia, la deshidratación aguda y las hemorragias, el megacolon tóxico con o sin perforación, el cáncer de colon.

Los factores predictivos son la respuesta a los corticoides (local o general), la extensión de las lesiones colónicas hasta la colitis universal, las manifestaciones extraintestinales, rasgos psicológicos que reflejan vulnerabilidad a los factores ambientales y autodesprecio.

1. La severidad del ataque individual puede evaluarse de acuerdo con los criterios clásicos de Truelove: severo, moderado o leve definido con respecto al número de deposiciones, intensidad de la fiebre y parámetros biológicos. De esta clasificación no pueden deducirse implicaciones directas respecto a la decisión de conductos quirúrgicos.

2. Los factores predictivos de la virulencia de la C.U. han sido definidos empíricamente, a) Ausencia de respuesta a respuesta incompleta a los corticoides. Para poder apreciar la calidad de la respuesta se deben definir claramente y adaptar individualmente la dosis, vía de administración y duración del tratamiento. b) La extensión de las lesiones en colon no es por sí misma un criterio absoluto: se deben tener en cuenta la velocidad y la localización de la progresión de las lesiones. La colitis universal, aunque sea poco evolutiva, probablemente nunca sea regresiva, así, la cirugía se debe decidir en base a las pérdidas de proteínas y sangre y a largo plazo al riesgo de cáncer, c) Los síntomas extraintestinales como la artritis, la enfermedad hepática y la ureítis evidencian un compromiso general de la enfermedad. Estas complicaciones indican un proceso patológico intratable y son totalmente independientes de la sepsis (que es curable como complicación aguda). A este respecto, aunque los síntomas extraintestinales no estén presentes en forma permanente, predicen la necesidad de una colectomía total en un punto cercano. Después de la cirugía es usual aunque no constante que los síntomas extraintestinales cesen su evolución a excepción de la espondiloartritis axial, d) Los factores psicossomáticos pueden apreciarse en un 80% de los pacientes con colitis ulcerativa. Aparentemente, los factores ambientales y los eventos traumáticos de la vida son responsables (o se asocian a) en este mismo porcentaje de la iniciación de los ataques de colitis ulcerativa. Aún más importante es la definición de la estructura mental (rasgos psicológicos) que se observa en estos pacientes en forma permanente. No puede subestimarse el valor predictivo de la presencia de estas estructuras con frecuencia "frágiles".

3. Los riesgos mayores se asocian a algunas condiciones específicas muchas veces difíciles de diagnosticar y/o pobremente controladas. La desnutrición crónica generalmente se asocia a lesiones extensas en colon: la definición tanto clínica como biológica de esta desnutrición podría ser difícil. Se deben reconocer con prontitud la deshidratación y la anemia por hemorragia, como ocurre en las unidades de cuidado intensivo. La terapia con alta dosis de corticoides en-

run (after 10 years evolution) even in apparently stabilized UC. Early diagnosis of this cancer could be very difficult: prophylactic total colectomy is, in our opinion, the best solution; at least until we will have specific and reproducible tests capable of appreciating individually this risk of cancer.

mascara muchas veces una perforación. Una complicación de alto riesgo es el megacolon tóxico que con frecuencia se relaciona con errores terapéuticos (anticolinérgicos, opiáceos, enemas de bario) es mandatorio hacer una permanente evaluación tanto médica como quirúrgica de su tendencia evolutiva para poder tomar a tiempo una decisión quirúrgica. Obviamente, el principal riesgo a largo plazo (más de 10 años de evolución) es el cáncer de colon aun en las colitis ulcerativas aparentemente estables. El diagnóstico temprano de este cáncer puede ser muy difícil; en nuestra opinión la mejor solución es la colectomía total, por lo menos hasta que tengamos pruebas específicas y reproducibles que permitan hacer una evaluación del riesgo de cáncer.

ARTHRITIS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE; H. Ralph Schumacher, Jr., USA.

Peripheral arthritis occurs in 15-20% of patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. It involves primarily the lower extremities, is usually non-destructive, and tends to occur with exacerbations of the intestinal disease. Joint pathologic findings are very non-specific in ulcerative colitis but granulomas similar to those in the bowel can occur in synovium in Crohn's disease suggesting some differences in mechanisms. Spondylitis also occurs with these diseases; HLA B27 is increased in patients with spondylitis but not peripheral arthritis. Peripheral arthritis tends to respond to sulfasalazine or steroids used to treat the intestinal disease. Colectomy prevents further peripheral arthritis in ulcerative colitis.

Sterile arthritis also occurs with intestinal infections with salmonella, shigella, yersinia, and Campylobacter. Some of these have features of Reite's syndrome. Occasional actual septic arthritis can also be seen. Arthritis has complicated pseudomembranous colitis and intestinal bypass. In the latter circulating immune complexes containing bacterial antigens have been proposed as a mechanism. Antibiotics may help but surgical revision is usually curative. Whipples disease has diarrhea and arthritis as prominent features. Arthritis in coeliac disease can improve with a gluten free diet. Some ankylosing spondylitis may have occult intestinal disease as a factor.

ARTRITIS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. H. Ralph Schumacher, EUA.

La artritis periférica ocurre en 15-20% de los pacientes con colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn. Compromete primariamente las extremidades inferiores, es usualmente no destructiva y tiende a ocurrir con las exacerbaciones de la enfermedad intestinal. Los hallazgos patológicos en las articulaciones no son nada específicos en la colitis ulcerativa. Pero en la enfermedad de Crohn pueden aparecer granulomas en el líquido sinovial similares a los encontrados en el intestino, lo que sugiere algunas diferencias en los mecanismos. La espondilitis también ocurre con estas enfermedades; hay un aumento del HLA B27 en los pacientes con espondilitis pero no en los que tienen artritis periférica. La artritis periférica tiende a responder a la sulfasalazina o a los esferoides utilizados para tratar la enfermedad intestinal. La colectomía previene el avance de la artritis periférica en la colitis ulcerativa.

También aparece artritis séptica en infecciones intestinales por salmonella, shigella, yersinia y Campylobacter. Algunas de éstas tienen características del síndrome de Reiter. Ocasionalmente se puede observar incluso que la artritis ha sido una complicación de la colitis pseudomembranosa y de los puentes (bypass) intestinales. En estos últimos, se ha propuesto como mecanismo la presencia de complejos inmunes circulantes que contienen antígenos bacterianos. Pueden ser útiles los antibióticos, pero la revisión quirúrgica suele ser curativa. La enfermedad de Whipple se acompaña de diarrea y artritis como hallazgos prominentes. La artritis de la enfermedad celíaca puede mejorar con una dieta libre de gluten. Algunas espondilitis anquilosantes podrían tener como un factor causal una enfermedad intestinal oculta.

CARDIOMYOPATHIES IN THE USSR. N.N. Kipshidze, USSR

The most common types of cardiomyopathies in the USSR are dilated cardiomyopathy (DCM) and

LAS CARDIOMIOPATIAS EN LA URSS. N.N. Kipshidze, URSS.

Los tipos más comunes de cardiomiopatías en URSS son la cardiomiopatía dilatada (CMD) y la

hypertrophic cardiomyopathy (HCM), the ratio being 3:1 as judged by their hospital incidence. We examined 70 patients with DCM and 30 patients with HCM. The most frequent cause of DCM, in our opinion, is virus infection (Coxsackie B, influenza) leading to development of myocarditis transforming later into DCM. In patients with DCM and myocarditis the most common genetic markers (HLA system) were determined. The most important immunological defects in patients with DCM were: 1. decrease in T suppressor cell function (42% of patients), and 2. decrease in NK-cell function (85% of patients). In DCM, a high incidence of HLA antigens A3, B5, DR3, DR5 was observed. The method of skin biopsy with immunofluorescent analysis of immune complexes in biopsy specimens may be used as an additional diagnostic test. Patients with HCM did not show any changes in cellular or humoral immunity. In this group of patients a high incidence of HLA antigens DR4 (75% of patients), one of main genetic markers of HCM, was noted. Therefore, in patients with DCM, special attention should be paid to determination of virus infection and investigation of the immune status. The hypothesis of possible transformation of virus myocarditis into DCM under the presence of persisting infection and disturbance in immunological tolerance mechanisms is put forward. Possible ways of immunological correction using modern immunomodulating drugs are discussed.

cardiomiopatía hipertrófica (CMH) en una relación de 3:1 a juzgar por la incidencia hospitalaria. Estudiamos 70 pacientes con CMD y 30 pacientes con CMH. En nuestra opinión, la causa más frecuente de la CMD es la infección viral (Coxsackie B, influenza) que produce una miocarditis que posteriormente se transforma en CMD. Se determinaron los marcadores genéticos (sistema HLA) más frecuentes en los pacientes con CMD y miocarditis. Los defectos inmunológicos más importantes encontrados en los pacientes con CMD fueron: 1. disminución en el funcionamiento de los linfocitos T supresores (42% de los pacientes) y 2. disminución en el funcionamiento de las células NK (85% de los pacientes). Se observó una alta incidencia de antígenos HLA A3, B5, DR3 y DR5 en los pacientes con CMD. Como método diagnóstico adicional, podrían usarse las biopsias de piel y el análisis por inmunofluorescencia de los complejos inmunes en los especímenes de biopsia. No se encuentran alteraciones en la inmunidad o células de los pacientes con CMH. En este grupo de pacientes se encontró una alta incidencia (75% de los pacientes) de uno de los principales marcadores genéticos de la CMH, es antígeno HLA DR4. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a la determinación de infecciones virales y al estudio del estado inmunológico de los pacientes con CMD. Se plantea la hipótesis de que bajo la influencia de la infección persistente y la perturbación de los mecanismos de tolerancia inmunológica puede darse la transformación de una miocarditis viral a una CMD. Se discuten posibles métodos de corrección inmunológica con el uso de modernas drogas modulares de la inmunidad.

UNDERNUTRITION AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, A METABOLIC PARADOX.

R.N. Misra, India.

Patient suffering from acute myocardial infarction have traditionally belonged to the affluent well nourished socioeconomic group while undernutrition is encountered in the socially deprived. However, the metabolic consequences of the two are remarkably identical.

The metabolic parameters showing similar changes include urinary catecholamines and blood sugar, plasma IRI, serum Cortisol and serum trace metals (including Zn, Mg, Cu, & Mn). This suggests stress as the common factor.

It is proposed to discuss the significance of these changes and to speculate whether stress is the cause or effect.

Recent studies in clinical epidemiology from England & Finland have shown that the incidence of AMI has become higher in lower socioeconomic groups but this has been attributed to higher consumption of refined sugar & cigarette smoking respectively.

LA DESNUTRICION Y EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO, UNA PARADOJA METABOLICA.

R.N. Misra, India.

Los pacientes que sufren de infarto agudo del miocardio han pertenecido tradicionalmente a los grupos socioeconómicos bien nutridos mientras que la desnutrición se encuentra en las clases sociales deprivadas. Sin embargo las consecuencias metabólicas de estas dos condiciones son notablemente idénticas.

Los parámetros metabólicos que muestran esta similitud en los cambios que ocurren incluyen las catecolaminas urinarias, la glicemia, el IRI plasmático, cortisol sérico y las trazas de metales en suero (incluyendo Zn, Mg, Cu & Mn). Esto sugiere que el estrés pudiera ser el factor común.

El propósito es discutir el significado que estos cambios puedan tener y especular sobre si es el estrés una causa o un efecto.

Los estudios recientes de epidemiología clínica realizados en Inglaterra y Finlandia han mostrado un incremento en la incidencia de IAM en los grupos socioeconómicos bajos, pero esto se le ha atribuido

Elevation of serum cholesterol levels is generally considered a major factor in the etiopathogenesis of arteriosclerosis as well as AMI in western countries. It is, however, found in only 20-25% patients of AMI in India.

al incremento en el consumo de azúcar refinada y de cigarrillo respectivamente.

En general, se ha considerado que la elevación del colesterol sérico es un factor mayor de riesgo en la etiopatogenia de la arterioesclerosis y también del IAM en los países occidentales. Sin embargo esto sólo se encuentra en un 20-25% de los pacientes con IAM en la India.

CHANGES IN THE EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC CHAGAS DISEASE AFTER 20 YEARS OF VECTOR CONTROL PROGRAM. Harry Acquatella, Venezuela.

The "Centro de Investigaciones José Francisco Torrealba" began its activities in 1981 with the following purposes: 1. To evaluate by Chagas serology and clinical assessment the results of the Chagas control program which began in 1960. 2. To support the local Blood Bank. 3. To provide medical care to patients having Chagas cardiomyopathy. 4. To participate in collaborative studies with other Research Institutes.

Since 1981 we had performed Chagas serology in about 14.000 persons living around the town of San Juan de Los Morros in the North-Central plains of Venezuela, and we had compared our results with those obtained before the Chagas control program began in 1981.

1. There is a sharp reduction in seropositivity rates specially in children and teenagers born while the control program was under way. In 1961 serology positivity rates (below age 20 years) were about 30% while now is less than 1%.

2. Clinical examination of Chagas seropositive persons showed milder and less severe form of the disease (80%) while thirty years ago heart failure was common in young adults. Today most symptomatic patients had more than 50 years of age.

3. Survival rates at 5 years follow up are very poor (30%) in subjects with congestive heart failure. On the contrary, symptomatic Chagas seropositive had a good survival of 98%. Symptomatic patients with congestive symptoms were palliated with conventional vasodilator and antiarrhythmic treatment, but this did not improved survival.

In conclusion. Chagas control program represent today the best approach to prevent susceptible population to become infected (decreased transmission), and apparently is able to decrease superinfection in seropositive person, inducing clinically less severe forms of the disease.

CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CRONICA DE CHAGAS DESPUES DE 20 AÑOS DE PROGRAMA PARA CONTROL DEL VECTOR. Harry Acquatella, Venezuela.'

El "Centro de Investigaciones José Francisco Torrealba" inició sus actividades en 1981 con los siguientes pronósticos: 1. Evaluar, por medio de la serología del chagas y la contribución clínica, los resultados del programa para el control de la enfermedad de chagas que se inició en 1960. 2. Mantener el Banco de Sangre local. 3) Proporcionar atención médica a los pacientes con cardiomiopatía por chagas. 4. Participar en estudios cooperativos con otros Institutos de Investigación.

Desde 1981 hemos practicado la serología del chagas en aproximadamente 14.000 personas habitantes cercanos de la ciudad San Juan de Los Morros en las llanuras del centro y norte de Venezuela y hemos comparado nuestros resultados con los obtenidos antes de la iniciación del programa para el control de la enfermedad de chagas en 1981.

1. Hay una reducción aguda en los índices de seropositividad especialmente en los niños y adolescentes que nacieron mientras se desarrollaba el programa de control. En 1961 los índices de seropositividad (en menores de 20 años) era del 30%, ahora son menores del 1%.

2. Al examen clínico de los pacientes seropositivos para chagas se encontraron formas menos severas de la enfermedad (80%) mientras que hace 30 años la falla cardíaca era común en los adultos jóvenes. Hoy en día, la mayoría de los pacientes sintomáticos tienen más de 50 años.

3. En un seguimiento a 5 años, los índices de supervivencia son muy bajos (30%) en los sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva. Por el contrario, los pacientes seropositivos para chagas sintomáticos tuvieron un buen índice de supervivencia del 98%. Los pacientes sintomáticos con síntomas congestivos recibieron tratamiento paliativo con vasodilatadores y antiarrítmicos convencionales, pero esto no mejoró la supervivencia.

En conclusión. El programa de control de la enfermedad de chagas representa, hoy en día, el mejor método para prevenir la infección en la población susceptible (disminuir la transmisión) o aparentemente es capaz de disminuir la superinfección en pacientes seropositivos, lo que resulta en formas menos severas de la enfermedad.

RELATIONSHIP OF CHOLESTEROL, CARDIOVASCULAR DISEASE AND ETIOLOGY: WHERE DO WE STAND IN 1986? Antonio M. Gotto, Jr., USA.

Several historic developments in the past three years have changed our perspective of the relationship between plasma cholesterol and coronary heart disease. For one, the completion of the Coronary Primary Prevention Trial in the United States, provided the most definitive evidence to date for the benefit of lowering cholesterol and LDL. Secondly, taking together all of the genetic, epidemiologic, clinical, basic research, animal model, and pathologic data in conjunction with the Coronary Primary Prevention Trial, the Cholesterol Consensus Conference in the United States recommended new levels for defining moderate and severe hypercholesterolemia. It was recommended that all adults over age 30 should aim for cholesterol values under 200 mg/dl.

It was further advised that every American should know his or her cholesterol value. Individuals at moderate risk, between the 75th and 90th percentiles, would be treated mainly with diet, while those above the 90th percentile might require both diet and a drug. It was also recommended that the American population alter its dietary habits to lower the average cholesterol value across the board, which follows a precept from the American Heart Association. This means beginning a diet, preferably early in life, and trying to reduce cholesterol levels in adults below 200 mg/dl.

Finally, the Nobel Prize in Medicine in 1986 recognized pioneering work on the LDL receptor and the regulation of cholesterol and lipoprotein levels. This work gives us great insight as to how diet and several medications might influence cholesterol via the LDL receptor. While it has been established that lowering LDL cholesterol will decrease risk of CHD, it still remains to be determined if raising HDL will also decrease coronary heart disease risk.

RELACION ENTRE EL COLESTEROL, LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y LA ETIOLOGIA: ¿DONDE NOS ENCONTRAMOS EN 1986? Antonio M. Gotto, Jr., EUA.

Numerosos progresos históricos en los últimos tres años han cambiado nuestra perspectiva sobre la relación existente entre el colesterol plasmático y la enfermedad coronaria. Por una parte, la finalización del Coronary Primary Prevention Trial en los Estados Unidos proporcionó la evidencia más definitiva hasta la fecha del beneficio de reducir el colesterol y las LDL. Por otra parte, la Cholesterol Consensus Conference en los Estados Unidos recomendó nuevos niveles plasmáticos para la definición de la hipercolesterolemia moderada y severa, tomando en conjunto todos los datos genéticos, epidemiológicos, clínicos, de investigación básica, modelos animales y patológicos, en unión con el Coronary Primary Prevention Trial. Se recomendó que todos los adultos mayores de 30 años deben intentar alcanzar niveles de colesterol menores de 200 mg/dl.

También se aconsejó que toda persona americana debía conocer su colesterolemia. Los individuos en riesgo moderado, entre los percentiles 75 y 90 se tratarían básicamente con dieta, mientras que los que se encontraran en el percentil superior al 90 podrían requerir tanto dieta como drogas. Se recomendó también una alteración en los hábitos dietéticos de la población americana para disminuir el valor promedio de colesterol en el país, de acuerdo con un principio de la American Heart Association. Esto implica iniciar una dieta, preferiblemente a temprana edad, y tratar de disminuir los niveles de colesterol en adultos a menos de 200 mg/dl.

Finalmente, el Premio Nobel de Medicina de 1986 dio crédito al estudio pionero sobre receptores LDL y la regulación de los niveles de colesterol y lipoproteínas. Este estudio nos dice mucho acerca de cómo la dieta y varios medicamentos pueden influir sobre el colesterol por la vía del receptor LDL. Así como ha quedado establecido que la disminución del colesterol LDL disminuye el riesgo de enfermedad coronaria, todavía está por definirse si este mismo efecto lo tendrá el aumentar las HDL.

MYOCARDIOPATHIES AND THALASSEMIA.

U. Carcassi, E. Cacace and Q. Mela. Italy.

Three main groups of Thalassemia (Thal.) syndromes show patterns of heart involvement: a) β -Thal. Major (Cooley's disease); b) β -Thal. Intermedia and c) α -Thal. Intermedia. In Thal., syndromes heart involvement represents in the long run a particular aspect of dilated cardiomyopathy. This is characterized by a cardiac enlargement, contractile dysfunction and often symptoms of congestive heart failure. Nevertheless the presence of left ventricular or septal hypertrophy (functional adaptation to chronic

CARDIOMIOPATIAS Y TALASEMIA.

U. Carcassi, E. Cacace y Q. Mela, Italia.

Tres grupos principales de síndromes Talasémicos (Tal) tienen patrones de compromiso cardíaco: a) B-Tal Mayor (enfermedad de Cooley); b) B-Tal Intermedia y c) d-Tal Intermedia. En los síndromes talasémicos el compromiso cardíaco representa, a largo plazo, una forma particular de cardiomiopatía dilatada. Esta se caracteriza por crecimiento cardíaco, disyunción de la contractilidad y, con frecuencia, síntomas de falla cardíaca congestiva. Sin embargo, la presencia de hipertrofia septal o del ventrículo

anemia) and myocardial siderosis may produce an impairment of diastolic filling typical of restrictive cardiomyopathies. In Cooley's disease the imbalance of globin chain synthesis produces a severe hemolytic anemia. Erythroid marrow expansion leads to an increased blood volume. Iron overload —typical event in Cooley's disease— is due to an increase of iron absorption but mainly to hemotransfusion therapy. Chronic anemia and iron overload are the main causes of parenchymal involvement in Cooley's disease.

β -Thal. Intermedia patients show a chronic well compensated anemia; they do not require blood transfusions but have an increased blood volume due to erythroid marrow expansion and to splenomegaly.

Nevertheless in these patients hemoglobin levels do not inhibit the increased gastrointestinal iron absorption which leads to a progressive iron loading. Cardiovascular hyperkinetic syndrome is accompanied by a progressive myocardial siderosis.

Cardiac failure is the most frequent cause of death in Cooley's disease. In the past, when suitable transfusional regimes were not performed, it was difficult to distinguish clinical cardiac consequences of siderosis from those of chronic anemia. At first heart dilatation represents a physiological adaptation to anemia and mainly to blood volume expansion which causes an-increase of preload. Simultaneously the opening of artero-venous shunts reduces afterload. In this stage patients show normal ventricular performance indices. Also septal and/or wall hypertrophy may represent a physiological adaptation to chronic anemia. Subsequently constant increase of preload and/or iron deposition lead to dilated cardiomyopathy characterized by a depression of right or left ventricular performance indices. Increase of hypertrophy and siderosis may produce afterwards impairment of dyastolic function (typical finding of restrictive cardiomyopathy).

Up to 65's radiology, electrocardiography, vectorcardiography and phonocardiography represented the main methods to evaluate heart involvement. After 65's-70's some new technics as ecocardiography, myocardial scintigraphy and radionuclide ventriculography appeared.

Up to about 50's and first 60's congestive heart failure developed in early age (median survival of 4-5 years), since transfusions were given for hemoglobin less than 6 g/dl.

In the second 60's death from heart failure occurred at about 20 years owing to a more intensive hemotransfusion therapy that induced hemoglobin levels above 8-9 g/dl.

In the 80's "supertransfusion" therapy (hemoglobin levels above 12 g/dl) removing anemia and maintaining blood volume into normal limits reduces cardiomegaly and finally with subcutaneous iron chelating therapy has further improved Cooley's prognosis. It is not clear if the chelating therapy might reverse or prevent letal cardiac damage caused by iron overload. Patients may be asymptomatic

izquierdo (como adaptación funcional a la anemia crónica) y la siderosis miocárdica pueden causar un compromiso del llenado diastólico típico de las cardiomiopatías restrictivas. En la enfermedad de Cooley, el desbalance que hay en la síntesis de cadenas de globina produce una anemia hemolítica severa. La expansión eritroide medular lleva a un incremento en el volumen sanguíneo. La sobrecarga de hierro — evento típico de la enfermedad de Cooley — obedece tanto a un aumento en la absorción de hierro como, y principalmente, a la terapia de hemotransfusión. Las principales causas del compromiso parenquimatoso en la enfermedad de Cooley son la anemia crónica y la sobrecarga de hierro. Los pacientes con β -Thal Intermedia presentan una anemia crónica bien compensada, no requieren de transfusiones sanguíneas pero tienen un volumen sanguíneo aumentado debido a la expansión eritroide medular y a la esplenomegalia.

Sin embargo, en estos pacientes los niveles de hemoglobina no inhiben la absorción intestinal aumentada de hierro, lo que lleva a una sobrecarga progresiva de hierro. El síndrome de Hiperkinesia Cardiovascular se acompaña de una siderosis miocárdica progresiva.

La causa de muerte más frecuente en la enfermedad de Cooley es la falla cardíaca. En el pasado, cuando no se implementaban regimenes adecuados de transfusiones, era difícil distinguir entre las consecuencias clínicas cardíacas de la siderosis y las de la anemia crónica. Inicialmente, la dilatación cardíaca representa una adaptación fisiológica a la anemia y principalmente a la expansión del volumen sanguíneo, lo que produce un aumento en la precarga. Simultáneamente, la apertura de cortocircuitos arterio-venosos disminuye la postcarga. En este estado los pacientes tienen índices normales de función ventricular. También la hipertrofia septal y/o de la pared podría representar una adaptación fisiológica a la anemia crónica. Posteriormente el aumento constante de la precarga y/o el depósito de hierro llevan a una cardiomiopatía dilatada que se caracteriza por una depresión de los índices de funcionamiento ventricular izquierdo o derecho. El aumento de la hipertrofia y de la siderosis pueden comprometer posteriormente la función diastólica (hallazgo típico de la cardiomiopatía restrictiva). Hasta 1965 los principales métodos para evaluar el compromiso cardíaco eran la radiología, electrocardiografía, vectocardiografía y fonocardiografía. Después de 1965-70 aparecieron nuevas técnicas como la ecocardiografía, la gammagrafía miocárdica y la ventriculografía con radionucleótidos.

Hasta la década de los años 50 y comienzos de los 60, la falla cardíaca congestiva se desarrollaba en una edad temprana (supervivencia media de 4 a 5 años), puesto que se empleaban las transfusiones cuando la hemoglobina se encontraba por debajo de los 6g/dl.

En la segunda mitad de la década de los 60, los pacientes morían de falla cardíaca alrededor de los

also showing left ventricular dilatation but when the first symptoms of heart failure develop death occurs in few months.

At the present time in β -Thal. Intermedia iron chelating therapy prevents myocardial siderosis. Therefore β -Thal. Intermedia patients show only a cardiovascular hyperkinetic syndrome with a characteristic increased fraction shortening. This finding is also seen in α -Thal. Intermedia patients who show only a chronic anemia.

The most striking symptoms of Thal, myocardiopathy are generally those of left ventricular failure. Physical examination reveals variable degrees of cardiac enlargement and findings of dilated myocardiopathy.

All the types of arrhythmias may be seen. When severe left ventricular failure appears, intensive treatment with digital, diuretics and antiarrhythmic drugs is necessary but in the advanced stages this therapy does not appear to change the natural history of Thal, myocardiopathy.

20 años, lo que obedecía a la terapia, más intensiva de hemotransfusión que mantenía niveles de hemoglobina por encima de 8-9 g/dl.

En la década de los 80 la terapéutica de "Supertransfusión" (con niveles de hemoglobina superiores a los 12 g/dl) reduce la cardiomegalia al remover la anemia y mantener el volumen sanguíneo dentro de límites normales; finalmente con la terapia subcutánea para quelar el hierro, el pronóstico de la enfermedad de Cooley ha mejorado aún más. No está claro si la terapia quelante pudiera revestir o prevenir el daño cardíaco letal causado por la sobrecarga de hierro. Los pacientes pueden estar asintomáticos aun presentando dilatación ventricular izquierda, pero cuando se desarrollan los primeros síntomas de falla cardíaca sobreviene la muerte en unos pocos meses. En el momento actual la terapia quelante de hierro previene la siderosis miocárdica en la B-Tal Intermedia. Por lo tanto, los pacientes con B-Tal Intermedia presentan sólo un síndrome de hiperkinesia cardiovascular, característicamente con un incremento de la fracción de acortamiento. Estos hallazgos se ven también en los pacientes con L-Tal Intermedia, quienes tienen sólo una anemia crónica.

Los síntomas más llamativos de la cardiomiopatía talasémica son generalmente los de la falla ventricular izquierda.

Al examen físico se evidencian grados variables de agrandamiento cardíaco y signos de cardiomiopatía dilatada.

Pueden encontrarse todos los tipos de arritmias. Cuando aparece la falla ventricular izquierda severa, es necesario el tratamiento intensivo con digital, diuréticos y antiarrítmicos, pero al parecer en los estados avanzados esta terapia no cambia el curso natural de la cardiomiopatía talasémica.

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION IN β -THALASSEMIA INTERMEDIA. F. Pitzus, G. Mela, E. Cacace, Q. Mela, G.C. Chia, M.C. Meloni, G. Perpignano, U. Carcassi, Italy.

Prognosis of patients with β -Thalassemia Intermedia is strictly related to the development of cardiac damage. Anemia and iron overload represent the main cause of heart involvement in these subjects. 13 splenectomized subjects (7 ♀ and 6 ♂) aged 22-47 with β -Thalassemia Intermedia were studied in order to evaluate morphological and functional abnormalities in these patients. At the time of our study all subjects presented Hb levels between 8 and 11 g/dl without blood transfusions; regular chelating treatment with Desferrioxamine (1.5-2 g/die subcutaneously) has been prescribed to all patients in the last two years. Then six of 13 patients examined showed slight iron overload (mean ferritin levels ranging from 88 to 1700 ng/ml) owing to irregular chelating treatment. 7 patients presented mean fe-

EVALUACION ECOCARDIOGRAFICA EN LA β -TALASEMIA INTERMEDIA. F. Pitzus, G. Mela, E. Cacace, Q. Mela, G.C. Chia, M.C. Meloni, G. Perpignano, U. Carcassi, Italia.

El pronóstico de los pacientes con β -Talasemia Intermedia se relaciona estrictamente con el desarrollo del daño cardíaco. La principal causa del compromiso cardíaco en estos sujetos es la anemia y la sobrecarga de hierro. Se estudiaron 13 pacientes con β -Talasemia Intermedia (7 ♀ y 6 ♂) con edades de 27-47 años, con el propósito de evaluar las anomalías morfológicas y funcionales que presentaban. Al momento de nuestro estudio todos ellos tenían niveles de hemoglobina entre 8 y 11 g/dl sin transfusiones sanguíneas; en los últimos dos años se ha instaurado en todos los pacientes una terapia quelante regular con desferrioxamina (1.5-2 g/día subcutáneos). Entonces 6 de los trece pacientes presentaban sobrecarga leve de hierro (niveles medios de ferretina que variaban de 88 a 1700 ng/ml), lo que obedecía a un

ritin levels less than 600 ng/ml. Two-dimensional echocardiography was performed using Helwett Packard instrument with a 3.5 Mhz transducer. Our results showed: normal or slightly increase of Left Ventricular and Left Atrial dimension, normal Interventricular Septum thickness in all subjects except in one, normal or increased Shortening Fraction velocity of circumferential fiber shortening in all subjects, normal aortic and pulmonary root, slight pericardial effusion in 54% of subjects examined. No correlation between pericardial effusion and Hb levels or serum ferritin concentrations was found. In β -Thalassemia Intermedia patients our data demonstrated a slight heart involvement that seems to be related only to chronic anemia. Then echocardiographic and clinical findings represent an hemodynamic adaptation to chronic anemia.

tratamiento quelante irregular. Se practicó ecocardiografía bidimensional con el instrumento Helwett Packard con un transductor de 3.5 Mhz. Nuestros resultados mostraron: dimensiones de Aurícula y Ventriculo izquierdos normales o ligeramente elevados, grosa normal del septum interventricular en todos los pacientes con una sola excepción, velocidad de la fracción de acortamiento de las fibras circulares normal o aumentada en todos los sujetos, Raíz aórtica y pulmonar normales, derrame pericárdico leve en 54% de los pacientes estudiados. No se encontró ninguna correlación entre el derrame pericárdico y los niveles de Hb o las concentraciones séricas de ferritina. Nuestros datos mostraron un ligero compromiso cardíaco en los pacientes con β -Talasemia Intermedia, que parece estar relacionado sólo con la anemia crónica. Por lo tanto, los hallazgos ecocardiográficos y clínicos representan una adaptación hemodinámica a la anemia crónica.

THERAPEUTIC CONTROL OF ANAEROBIC INFECTIONS. S.M. Finegold, USA.

Proper management of anaerobic infections involves both surgical and medical approaches. Anaerobic infections often involve significant tissue destruction and abscess formation. Thus, debridement and drainage are essential for a successful outcome. In selected cases, drainage may be effected by percutaneous means under CT or ultrasound guidance. Appropriate medical management is also important. There are a number of antimicrobial agents that are effective against anaerobic organisms. The bacteriodes fragilis group is the most resistant of the anaerobes to antibacterial drugs. Drugs that are active vs essentially 100% of this group include metronidazole, chloramphenicol, ticarcillin/clavulanate and imipenem. Compounds active vs 95% of strains of this group include clindamycin, cefoxitin, and broad-spectrum penicillins such as ticarcillin and piperacillin. Susceptibility of individual species within the *B. fragilis* group varies considerably. Accordingly, in doing susceptibility surveys one should choose numbers of strains of the various species in direct proportion to their frequency of occurrence in clinical specimens. Clindamycin is not active against a small percent of anaerobic cocci and about 10% of Clostridia. Cefoxitin is inactive vs one-third of Clostridia. Metronidazole has poor activity vs *actinomyces* and *arachnia* and microaerophilic streptococci. Aside from the *B. fragilis* group, other resistant anaerobes include *C. difficile*, *C. ramosum* and *B. gracilis*.

CONTROL TERAPEUTICO DE LAS INFECCIONES ANAEROBIAS. S.M. Finegold, EUA.

El manejo adecuado de las infecciones anaerobias comprende tanto la intervención quirúrgica como la médica. Las infecciones anaerobias con frecuencia producen destrucción tisular significativa y la formación de abscesos. Por lo tanto la debridación y el drenaje son esenciales para lograr la curación. En algunos casos seleccionados el drenaje puede hacerse por método percutáneo con la guía del ultrasonido o la TC. También es importante el manejo médico adecuado. Hay un buen número de agentes antimicrobianos que son efectivos contra los organismos anaerobios. El grupo *bacteriodes fragilis* es el más resistente contra las drogas antibacterianas. Dentro de los fármacos que son activos contra básicamente el 100% de este grupo están el metronidazol, el cloranfenicol, la ticarcilina/clavulanato e imipenem. Los compuestos activos contra el 95% de las cepas de este grupo incluyen la clindamicina, la cefoxitina y penicilinas de amplio espectro como la ticarcilina y la piperacilina. La susceptibilidad de las distintas cepas del grupo *B. fragilis* varía considerablemente. Por lo tanto al realizar investigaciones de susceptibilidad se debe estudiar un número distinto de cepas de varias especies en proporción directa con su frecuencia de presentación en las entidades clínicas. La clindamicina no es activa contra un pequeño porcentaje de cocos anaerobios y aproximadamente 10% de los clostridios. La celoxitina es inactiva contra un tercio de los clostridios. El metronidazol tiene poca actividad contra el *actinomicetes*, la *arachnia* y los estreptococos microaerófilos. Además del grupo *B. fragilis*, otros anaerobios resistentes incluyen *C. difficile*, *C. ramosum* y *B. gracilis*.

VITAMIN A DEFICIENCY IN INDIA.

R.N. Misra and V.B. Pratap, India.

Vitamin A deficiency is the leading cause of childhood blindness in India.

Under the Blinding Malnutrition Prevention Programme 2.580 children aged 0-6 years, living in rural suburbs of Lucknow (capital of the largest State of India) were examined to assess the prevalence of ocular presentation of Vitamin A deficiency.

The nutritional status of these children was assessed by comparing their weight with 50th percentile of Harvard standard (according to Indian Academy of Paediatrics) and Malnutrition was graded I to III. Ocular disease was graded according to WHO criteria.

Ocular signs of Vitamin A deficiency was observed in 8.23% of these children and a majority had WHO XIE grade (4.1%) changes.

After initial observation patients were put in three groups. Gr. A was given oral vitamin A (2,00,000 unit), Gr. B received dietary advice only while, Gr. C received prophylactic vitamin A as well as dietary advice. They were examined every month for a period of 2 years.

Prophylactic oral vitamin A decreased the prevalence of ocular signs by 2.63% but dietary advice was effective in only 1.39%. The best results (4.32%) was seen when both prophylactic vitamin A and dietary advice were combined.

It is concluded that a multistrategic approach is desirable in preventing blinding malnutrition.

LA DEFICIENCIA DE VITAMINA A EN LA INDIA.

R.N. Misra y V.B. Pratap, India.

En la India, la deficiencia de vitamina A es la principal causa de ceguera en los niños. En el programa de Blinding Malnutrition Prevention se examinaron 2.580 niños con edades de 0-6 años, habitantes de los suburbios rurales de Lucknow (la capital del Estado más grande de la India) para evaluar la prevalencia de la presentación ocular de la deficiencia de vitamina A.

Se estableció el estado nutricional de estos niños comparando su peso con el 50% percentil de los patrones de Harvard (de acuerdo con la Academia Hindú de Pediatría) y la malnutrición se calificó de I a III. La enfermedad ocular se calificó de acuerdo con los criterios de WHO. Se observaron signos oculares de deficiencia de vitamina A en el 8.23% de estos niños y la mayoría tuvieron cambios grado WHO XIE (4.1%).

Después de la observación inicial se dividieron los pacientes en tres grupos. Al grupo A se le administró vitamina A oral (2,00,000 unidades), el grupo B recibió sólo consejería dietética y el grupo C recibió tanto vitamina A profiláctica como consejería dietética. Fueron examinados cada mes durante 2 años. La vitamina A profiláctica disminuyó la prevalencia de signos oculares en un 2.63% mientras que la consejería dietética sólo fue efectiva en un 1.39%.

Se obtuvieron los mejores resultados (4.32%) con la combinación de vitamina A profiláctica y consejería dietética.

Se concluyó que es deseable una aproximación multiestratégica en la prevención de la ceguera por malnutrición.

MYASTHENIA GRAVIS (MG) IN COLOMBIA.

Grupo Cooperativo para el Estudio de la Miastenia Gravis en Colombia.

A national survey on MG is presented by the ACN. 213 cases were analysed over a period of 22 years by 7 different groups in 3 Colombian cities. There was a predominance of females (68%) with the major frequency in the 3rd. decade of life (31%). Most cases were classified within types IIB (27%) and I (24%) (Osserman). The clinical picture included ptosis, diplopia, facial and mandibular weakness, muscle weakness and fatigability. Diagnosis was confirmed by biological tests (Edrophonium chloride or Neostigmine) (97%) and/or neurophysiologic tests (86%). Anti acetylcholine receptor antibodies were titred in 7 cases, being positive in 5.93% were given medical treatment: anticholinesterase drugs (94%) and/or steroids (52%). 4 patients were given azathioprine and in 4 patients plasmapheresis was performed. 91 thymectomies (43%) were done the majority by transesternal approach. Pathology reported thymic hyperplasia in 73% of the cases and 7 thymomas. 3 cases were reoperated due to a relapse of the disease.

LA MIASTENIA GRAVIS (MG) EN COLOMBIA.

Grupo Cooperativo para el estudio de la Miastenia Gravis en Colombia.

La ACN presenta un estudio nacional sobre MG. Se analizaron 213 casos a lo largo de un período de 22 años por 7 grupos distintos en 3 ciudades colombianas. Hubo un predominio de mujeres (68%) con una frecuencia mayor en la tercera década de la vida (31%). La mayoría de los casos se clasificaron como tipos II B (27%) y I (24%) (Osserman). El cuadro clínico incluía ptosis, diplopia, debilidad facial y mandibular, debilidad muscular y fatigabilidad. Se confirmó el diagnóstico con estudios biológicos (cloruro de Edrofonio o Neostigmina) (97%) y/o estudios neurofisiológicos (86%). Se titularon anticuerpos anti-receptores de acetilcolina en 7 casos y fueron positivos en 5.93%. Se les dio tratamiento médico al 93% de los pacientes: drogas anticolinesterasa (94%) y/o esteroides (52%). A cuatro pacientes se les dio azatioprina y en otros cuatro se practicó plasmaféresis. Se hicieron 91 timectomías (43%). la mayoría por abordaje transesternal. La patología informó hiperplasia tímica en el 73% de los casos y 7 timomas.

80% of the patients improved with treatment and 26% went into complete remission. The mortality rate was 8% (17 cases). The average follow up was 3 years. The diagnostic criteria, treatment modalities and results are compared in the different groups of patients. A proposition to unify the different criteria is attempted.

Se reintervinieron 3 casos, debido a recaída de la enfermedad. El 80% de los pacientes mejoraron con el tratamiento y el 26% logró remisión completa. La tasa de mortalidad fue del 8% (17 casos). El promedio de seguimiento fue de 3 años. Se comparan los criterios diagnósticos, las modalidades y tratamiento y los resultados de los distintos grupos de pacientes. Se plantea una propuesta para la unificación de los diferentes criterios.

CANCER OF THYROID: SELECTED PERSONAL AND INTERNATIONAL PERSPECTIVES.

Ian. E. Rusted, Canada.

In keeping with the nature of an international congress, one of the main factors influencing the selection of studies for this paper has been the international collaborative nature of the research. Comparisons will be made between epidemiologic studies of the relative frequency of papillary, follicular and anaplastic thyroid carcinoma in Great Britain, Iceland and Argentina as compared with studies in other countries. This will be extended to include information gained, during the past 5 years, from European experiments with human nodular goiter and thyroid cancer transplants onto nude mice.

Brief summaries will be given of immuno-genetic studies of thyroid cancer by workers in Hungary in collaboration with colleagues at Memorial University of Newfoundland. Finally, a 25 year follow-up will be given of a personal series of patients with nodular goiter to illustrate the continuing problem of accurate distinction between benign and malignant goiters

CANCER DE LA TIROIDES: SELECCION DE PERSPECTIVAS PERSONALES E INTERNACIONALES.

Ian E. Rusted, Canadá.

Para conservar el estilo de un Congreso Internacional, uno de los principales factores que influyeron en la selección de los estudios para el presente artículo fue la naturaleza de colaboración internacional de la investigación. Se harán comparaciones entre estudios epidemiológicos sobre la frecuencia relativa de carcinoma papilar, folicular y anaplásico de la tiroides en Gran Bretaña, Islandia y Argentina, comparándolos con estudios efectuados en otros países. Esto se ampliará para incluir la información obtenida en los últimos cinco años de experimentos europeos con bocio nodular humano y con trasplante de cáncer tiroideo a ratones desnudos.

Se darán breves resúmenes de estudios sobre inmunogenética del cáncer tiroideo realizados en Hungría en colaboración con colegas en la Memorial University de Newfoundland. Finalmente, se aportará el seguimiento durante 25 años de una serie personal de pacientes con bocio nodular, con el propósito de ilustrar el problema de la distinción precisa entre bocios malignos y benignos.

EVALUATION OF PUZZLING INFLAMMATORY ARTHRITIS: THE CONCEPT OF REACTIVE ARTHRITIS. H. Ralph Schmacher, Jr., USA.

Inflammatory arthritis of a few or many joints in patients without rheumatoid factor raises an important differential diagnosis that includes difficult to diagnose infections, crystal associated arthritis and the diseases often considered to be "reactive arthritis or spondylo-arthropathy". A full physical examination is needed to look for findings that might favor one of these diagnoses. Skin lesions of acne, psoriasis, keratoderma, or pyoderma gangrenosum for example can suggest specific diagnoses.

HLA B27 and cross reacting antigens are present in many but not all patients with spondylo-arthropathy. This has led to the speculation that the HLA antigens share an epitope with certain bacteria and that this favors reaction to these organisms. IgA levels may correlate with disease activity in spondylitis.

Joint fluid aspiration is essential to exclude chronic infections or crystals. In infections, Reiter's

EVALUACION DE LA INTRIGANTE ARTRITIS INFLAMATORIA: EL CONCEPTO DE ARTRITIS REACTIVA. H. Ralph Schmacher, Jr., EUA.

En pacientes con factor reumatoideo, la artritis inflamatoria de pocas o varias articulaciones plantea diagnósticos diferenciales importantes entre los que están las infecciones de difícil diagnóstico, la artritis asociada a cristales y enfermedades que con frecuencia se consideran como "artritis reactivas o espondilo-artropatía". Se requiere un examen físico completo en busca de hallazgos que sugieren un diagnóstico específico. Como ejemplos de lesiones que guían hacia un diagnóstico están: lesiones dermatológicas de acné, psoriasis, queratoderma, piodermia gangrenosa.

En muchos, pero no todos, de los pacientes con espondilo-artritis están presentes el HLA B27 y antígenos de reacción cruzada. Esto ha llevado a especular que los antígenos HLA tienen un epítipo común con algunas bacterias y que esto favorece la reacción hacia esos organismos.

syndrome and other spondylo-arthropathy joint fluid leukocyte counts are elevated, monocytes are relatively common and "Reiter's cells" can be seen. Some infections can be identified only with careful cultures of joint tissue. We have some recent evidence that bacterial antigens can also be identified in synovium in some "reactive arthritis" with immuno EM techniques when all cultures are negative; i.e. we have identified chlamydial antigen in synovial macrophages in acute Reiter's syndrome and peptidoglycan in a patient with acne and acute arthritis. Others have noted Lyme spirochetes or antigen in synovium or fluid despite negative cultures in the polyarthritis seen with Lyme disease. A direct effect of bacterial products in the joint as well as immunologic mechanisms now needs consideration.

En la espondilitis, los niveles de IgA podrían correlacionarse con la actividad de la enfermedad.

La aspiración de líquido articular es indispensable para excluir la presencia de infecciones crónicas o cristales. En las infecciones, el síndrome de Reiter y otras espondilo-artropatías, hay en el líquido articular un recuento leucocitario elevado, los monocitos son relativamente comunes y pueden observarse "células de Reiter". Algunas infecciones pueden identificarse sólo por medio de cultivos cuidadosos de tejido articular. Tenemos alguna evidencia reciente de que los antígenos bacterianos también pueden ser identificados en la sinovial en algunas "artritis reactivas" con técnicas de inmuno E.M. cuando todos los cultivos han sido negativos; vale decir, hemos identificado antígeno de clamidia en los macrófagos sinoviales en el síndrome de Reiter agudo, y peptidoglicano en un paciente con acné y artritis aguda. Otros han encontrado espiroquetas Lyme, o su antígeno, en la sinovial o el líquido a pesar de los cultivos negativos, en la poliartritis que se observa en la enfermedad de Lyme.

En este momento requieren consideración tanto un efecto directo de los productos bacterianos en la articulación como los mecanismos inmunológicos.

CRYSTAL INDUCED ARTHRITIS.

H. Ralph Schumacher, Jr., USA.

Arthritis due to crystals is common, accurately diagnosable only by careful examination of synovial fluid and often easily managed. It can be confused with osteoarthritis or rheumatoid arthritis unless detailed history, X rays, and arthrocentesis are done. Gout although initially monoarticular can become polyarticular. Tophi occur relatively late in the disease. All crystal diseases can cause fever. Gout (monosodium urate crystals) and "pseudogout" (calcium pyrophosphate) can usually be diagnosed by use of compensated polarized light. Crystal disease can be suspected with even regular light microscopy.

Apatite deposition disease which causes arthritis and periartthritis is characterized by non-cartilaginous calcifications on X ray and by shiny but not birefringent chunks on regular light microscopy. Alizarin red stains these chunks and electron microscopy confirms them as apatite. Apatite induced inflammation can be misdiagnosed as infection if one forgets that non-birefringent crystals need to be considered. This is the most common cause of arthritis in dialysis patients and is also seen in the collagen diseases. Pyramidal birefringent oxalate crystals also cause arthritis in dialysis patients.

Lipid fragments and "maltese crosses" can cause confusing birefringent material and may also cause some joint inflammation. Depot corticosteroids injected to treat arthritis are birefringent microcrystals and cause iatrogenic arthritis in up to 5% of injections.

ARTHRITIS INDUCIDA POR CRISTALES.

H. Ralph Schumacher, Jr., EUA.

La artritis producida por cristales es común, diagnósticable con exactitud sólo por medio del examen cuidadoso del líquido sinovial y con frecuencia es fácil de manejar. Puede ser confundida con la osteoartritis o con la artritis reumatoidea a menos que se practiquen una historia clínica detallada, rayos X y artrocentesis. La gota, aunque inicialmente es monoarticular, puede volverse poliarticular. Los tofos ocurren tardíamente en la enfermedad. Todas las enfermedades por cristales pueden causar fiebre. La gota (cristales de urato monosódico) y la pseudogota (de pirafosfato de calcio) usualmente pueden ser diagnosticados por medio de la luz polarizada compensada. La enfermedad por cristales puede ser sospechada aun en el microscopio de luz regular.

La enfermedad por depósitos de apatita que causa artritis y periartrosis se caracteriza por calcificaciones no cartilaginosas a los rayos X y por cuerpos brillantes a la microscopía de luz. El rojo de Alizarin colorea estos cuerpos, y la microscopía electrónica confirma que son apatita. La inflamación producida por apatita puede ser erróneamente diagnosticada como infección si se olvida considerar los cristales no birefringentes. Esta es la causa más frecuente de artritis en los pacientes en diálisis, y también se ve en las enfermedades del colágeno. Los cristales de oxalato, piramidales y birefringentes también pueden causar artritis en los pacientes en diálisis. Los fragmentos de lípidos y las "cruces maltesas" pueden producir un material birefringente que puede causar confusión y también

Other biréfringent material can be confused with pathologic crystals and will be discussed.

pueden producir alguna inflamación articular. Los corticoides de depósito inyectados utilizados en el tratamiento de la artritis son microcristales birrefringentes y causan artritis iatrogénica hasta en el 5% de las inyecciones. Se discutirá otro tipo de material birrefringente que puede ser confundido con cristales patológicos.

VESICoureTERAL REFLUX NEPHROPATHY. Velosa, J.A., Velosa, USA

Recent studies suggest a significant and prognostically important association between the development of proteinuria, glomerulosclerosis, and progressive renal failure in patients with vesicoureteral reflux nephropathy. Most patients that develop renal insufficiency have significant proteinuria and a morphologic lesion characterized by glomerular lesions of focal and segmental glomerulosclerosis and hyalinosis. This type of progressive glomerulopathy may occur despite normal blood pressure, good control of hypertension, or presence of urinary tract infection. Furthermore, late surgical correction of the reflux may not influence the glomerulopathy. Experimental studies have shown that proteinuria and glomerulosclerosis result from hemodynamic changes occurring in glomeruli adapting to reductions in renal mass, mediated by glomerular hypertension and hyperfiltration. Clinical studies are consistent with the concept that such adaptive hemodynamic changes are the cause of the glomerulosclerosis in reflux nephropathy. Factors that influence glomerular hyperfiltration, such as hypertension and protein intake, should be corrected. Indications for surgical correction of the reflux are controversial. Correction of the reflux does not affect the deterioration of renal function due to progressive glomerulosclerosis.

Indications for antireflux surgery are recurrent infection despite antibiotic therapy, obstructive lesions or other correctable congenital anomalies, and some cases of severe unilateral vesicoureteral reflux. This review will be based on 54 patients with reflux nephropathy studied at the Mayo Clinic with emphasis on long-term outcome.

NEFROPATIA POR REFLUJO VESICoureTRAL. Velosa, J.A., Velosa, EUA.

Los estudios recientes sugieren que hay una asociación significativa e importante en cuanto al pronóstico entre el desarrollo de proteinuria, glomeruloesclerosis y la insuficiencia renal progresiva en pacientes con nefropatía por reflujo vesicouretral. La mayoría de los pacientes que hacen insuficiencia renal tienen proteinuria significativa y una lesión morfológica caracterizada por lesiones glomerulares con glomeruloesclerosis y hialinosis focal y segmentaria. Este tipo de glomerulopatía progresiva puede ocurrir a pesar de existir una presión arterial normal, un buen control de la hipertensión arterial o la presencia de infección del tracto urinario. Más aún, la corrección quirúrgica tardía del reflujo puede no influir en la glomerulopatía. Los estudios experimentales muestran que la proteinuria y la glomeruloesclerosis resultan de los cambios hemodinámicos que ocurren en los glomérulos que se están adaptando a las reducciones de la masa renal, mediados por la hipertensión glomerular y la hiperfiltración. Son consistentes los estudios clínicos con el concepto de que dichos cambios adaptativos hemodinámicos son la causa de la glomeruloesclerosis en la nefropatía por reflujo. Deben ser corregidos los factores que influyen sobre la hiperfiltración glomerular como son la hipertensión y la ingesta proteica. Hay controversia en cuanto a las indicaciones de la corrección quirúrgica del reflujo. La corrección del reflujo no afecta el deterioro de la función renal causado por glomeruloesclerosis progresiva. Las indicaciones de la cirugía antirreflujo son: infecciones recurrentes a pesar de la antibioticoterapia, lesiones obstructivas u otras anomalías congénitas corregibles, y algunos casos de reflujo vesicouretral severo unilateral. El presente estudio estará basado en 54 pacientes con nefropatía por reflujo estudiados en la Clínica Mayo, haciendo énfasis en los resultados a largo plazo.
