



INFORMACION CLINICO • TERAPEUTICA

COMITE DE EVALUACION CLINICO Y TERAPEUTICA

Coordinador: Carlos R. Pacheco, Secretario: Guillermo S. Díaz Mejía, Vocales: José Luis Arredondo, Aquiles R. Ayala Ruiz, Carlos Campillo Serrano, Mariano Hernández Goribar, Enrique Hong Chong, Carlos Lavalle Montalvo, Alberto Lifshitz Guinzberg, Juan Maldonado, Marco A. Martínez Ríos, Miguel Ángel Montoya Cabrera, Fernando Quijano Pitman, José Rojas Dosal, Alejandro Ruiz Argüelles, Ricardo Sánchez Martínez, Miguel Tanimoto, Alejandro Treviño Becerra, Juan Somolinos Palencia, Roberto Uribe Elías, Juan Urrusti Sáez.

Penicilinas e inhibidores de beta-lactamasas

La penicilina es el ejemplo clásico de los antibióticos beta-lactámicos. Fue aislada en 1929 del *Penicillium notatum* y utilizada en problemas clínicos hasta los años cuarenta.

Este antibiótico ha sido y es uno de los antimicrobianos de mayor espectro, mejor difusión en órganos y tejidos, menos efectos tóxicos y menor costo. Sin embargo, en la actualidad se ha observado un aumento en el número de microorganismos resistentes a la penicilina, lo que ha obligado a los investigadores a desarrollar nuevos beta-lactámicos, manipulando las moléculas básicas de la penicilina, o agregando nuevas sustancias que protejan al anillo beta-lactámico de la hidrólisis causada por enzimas beta-lactamasas. Se analizará la combinación de estas penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas.

Modo de acción de las penicilinas

La sensibilidad de un microorganismo a los antibióticos beta-lactámicos depende de la habilidad del medicamento para penetrar la membrana celular, unirse a las proteínas e interferir en la formación de la pared celular. También se ha señalado a estos antibióticos como desencadenantes de muerte celular por la pérdida de la membrana externa en gramnegativos y otras especies por desencadenar autólisis.

Mecanismos de resistencia a las penicilinas

Tres mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos beta-lactámicos han sido identificados: 1) inactivación del fármaco por acción enzimática; 2) disminución de la permeabilidad celular al medicamento; 3) alteración del sitio blanco del antibiótico (proteínas fijadoras de penicilinas). De estos mecanismos la producción de beta-lactamasas es la más común y la de mayor relevancia clínica.

Antibióticos beta-lactámicos más inhibidores de beta-lactamasas: combinaciones

La combinación de agentes beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas, representa un nuevo abordaje en la terapia antibacteriana. Cuando éstos se administran juntos, los inhibidores actúan: 1) bloqueando e inactivando beta-lactamasas, lo que protege así al antibiótico asociado; y 2) potencializando la actividad del antibiótico base quizá por el bloqueo directo de las proteínas fijadoras de penicilina, dando como resultado una actividad sinérgica observada en una gran variedad de bacterias.

Ácido clavulánico

El ácido clavulánico es un potente inhibidor de beta-lactamasas; una sustancia natural de bajo peso molecular aislado del *Streptomyces clavuligerus*. La inhibición de beta-lactamasas ocurre al fijarse el ácido clavulánico al sitio de actividad de la enzima, inactivándola. Es por

ello que se conoce como "bloqueador suicida". El ácido clavulánico es por sí sólo un antibiótico betalactámico poseedor de niveles intrínsecos de actividad bactericida contra algunas enterobacterias grampositivas y microorganismos anaerobios, presenta moderada actividad contra *Neisseria gonorrhoeae*.

Sin embargo, su principal ventaja es su acción sinérgica con un buen número de penicilinas y cefalosporinas, mejorando la actividad bactericida contra cepas productoras de beta-lactamasas. Se ha demostrado *in vitro* sinergismo de ácido clavulánico y penicilina G, cefamandol, cefalotina, cefoperazones, azlocilina, carbenicilina, ticarcilina, amoxicilina y potencialmente muchos otros agentes beta-lactámicos, actualmente se dispone en el mercado de la combinación de ticarcilina o amoxicilina con ácido clavulánico.

Ticarcilina + ácido clavulánico

La combinación de ticarcilina + ácido clavulánico (timentin) fue autorizado para uso clínico en Estados Unidos de Norteamérica en 1985. Es la primera combinación de antibiótico beta-lactámico con un inhibidor de beta-lactamasas, disponible para su administración parenteral. Esta combinación presenta una actividad bactericida de amplio espectro y es adecuada en el tratamiento de varias infecciones por microorganismos susceptibles.

Espectro de actividad

La actividad de la ticarcilina + ácido clavulánico no se incrementa contra organismos susceptibles como *Streptococcus* o *Haemophilus influenzae* no productor de beta-lactamasas. Sin embargo, existe sinergismo para cepas usualmente no sensibles a ticarcilina sola como *Staphylococcus* productor de beta-lactamasas, *Escherichia coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Providencia*, *N. gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis* y *Bacteroides* sp.

Toxicidad

Los efectos adversos son similares a los de otras penicilinas: flebitis en el sitio de infusión, fiebre, diarrea, náuseas y exantema cutáneo son relativamente comunes. Más serios pero menos frecuentes son: enfermedad del suero y anafilaxia; crisis convulsivas a dosis extremadamente altas; alteraciones de laboratorio como eosinofilia, leucopenia y anemia. Anormalidades en las

pruebas de función hepática Coombs falso positivo son frecuentemente observadas después de la administración de ticarcilina + ácido clavulánico.

Otras reacciones adversas, particularmente asociadas con ticarcilina, son defectos en la agregación plaquetaria y la inactivación de los aminoglucósidos, por lo que no deben ser administrados en forma conjunta.

Uso clínico

Ticarcilina + ácido clavulánico es efectiva en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias bajas, infecciones intra-abdominales (incluyendo apéndice perforado), peritonitis, infecciones pélvicas, osteomielitis, infección de piel y tejidos blandos, infección de vías urinarias y bacteremias.

La eficacia clínica depende de la susceptibilidad *in vitro* de los organismos infectantes a ticarcilina + ácido clavulánico. Este fármaco ha demostrado ser útil como profiláctico en pacientes operados por heridas penetrantes de abdomen o intervención cesárea.

No obstante que esta combinación es eficaz en varias patologías, no ofrece ventajas sobre esquemas antimicrobianos tradicionales en infecciones no complicadas y microorganismos susceptibles; su principal indicación es en la infección polimicrobiana, particularmente la que involucra a organismos productores de beta-lactamasas.

Amoxicilina + ácido clavulánico

Fue la primera combinación de antibióticos beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas. Se encuentra comercialmente disponible desde 1981 en Inglaterra y 1984 en Estados Unidos de Norteamérica.

Espectro de actividad

La actividad de amoxicilina contra bacterias normalmente susceptibles incluye la mayoría de *Streptococcus*, *Listeria*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Clostridium* y algunas cepas de *Salmonella* y *Shigella*.

La combinación con ácido clavulánico aumenta su espectro a cepas usualmente no susceptibles, productoras de beta-lactamasas como *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *B. catarrhalis*, *B. sp.*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y algunas otras enterobacterias. Esta combinación es poco activa contra *Pseudomonas*, *Enterobacter* y cepas de estafilococos meticilinos resistentes. La emergencia de entero-

bacterias resistentes (*E. coli*) ha sido observada en cepas de heces fecales, vaginales y periuretrales después de diez días de terapia con amoxicilina+ácido clavulánico.

Toxicidad

Los trastornos gastrointestinales son los principales efectos colaterales de amoxicilina+ácido clavulánico; la diarrea ocurre particularmente en cerca de 10 % de los pacientes que toman este medicamento. La ingesta de alimentos en forma concomitante puede disminuir la severidad del cuadro sin afectar la biodisponibilidad de la droga. Otras complicaciones observadas son xantemas, candidiasis vaginal, eosinofilia y trastornos en las pruebas de función hepática.

Uso clínico

La combinación de amoxicilina+ácido clavulánico ha sido utilizada como terapia oral en otitis media, sinusitis, infección del aparato respiratorio bajo, infecciones de piel e infecciones del sistema urinario. Dado que esta combinación presenta una excelente actividad contra *S. aureus* productor de beta-lactamasas y anaerobios, se considera como una alternativa en el tratamiento de mordeduras humanas y de animales. Es eficaz en el tratamiento de chancroide y gonorrea no complicada, incluyendo a *N. gonorrhoeae* productora de penicilinas. No obstante, se han reportado fallas en el tratamiento de ésta con dosis única.

En población pediátrica amoxicilina+ácido clavulánico juegan un importante papel en el tratamiento de infecciones por *H. influenzae* productor de beta-lactamasas. La incidencia de *H. influenzae* productor de beta-lactamasas varía geográficamente, reportándose hasta en 40 % en algunos centros.

Administración y presentación

Esta droga está disponible en tabletas que contienen 250 mg o 500 mg de amoxicilina, más 125 mg de ácido clavulánico. La dosis usual en el adulto es de 50 mg cada 8 horas; se debe tomar con los alimentos, para disminuir los efectos gastrointestinales. Se investiga un preparado inyectable de este medicamento.

Sulbactam

Se trata de una penicilina semisintética. Es un potente e irreversible inhibidor de beta-lactamasas similar al

ácido clavulánico. Sulbactam posee una actividad intrínseca antibacteriana importante contra cepas de *Neisseria*, *Bacteroides fragilis* y *Acinetobacter calcoaceticus*. Sin embargo, no debe ser utilizada como monoterapia en el tratamiento de infecciones por estos microorganismos.

Estudios *in vitro* demuestran inhibición de beta-lactamasas producidas por *S. aureus* y muchos otros gramnegativos. Sulbactam parece ser discretamente más activo que el ácido clavulánico en la inhibición de cefalosporinas. Sin embargo, es menos activo contra las beta-lactamasas de las enterobacterias. Se desconoce si esta diferencia en los cambios de inhibición enzimática tenga significación clínica.

El sulbactam, a diferencia del ácido clavulánico, no ha demostrado inducir la producción de beta-lactamasas en bacterias inicialmente sensibles. Cuando se ha probado *in vitro* contra una gran variedad de bacterias productoras de beta-lactamasas, ha demostrado efecto sinérgico con diversos antimicrobianos beta-lactámicos, incluyendo ampicilina, amoxicilina, cefoperazona, cefaloridina y carbenicilina.

Ampicilina+sulbactam

La ampicilina fue seleccionada para su combinación con sulbactam por su amplio espectro y baja toxicidad; presenta actividad contra la mayoría de los estreptococos, enterococos, listerias y algunas cepas de *S. aureus* no productoras de beta-lactamasas, *H. influenzae*, *E. coli*, *Proteus*, *Providencia*, *Klebsiella* y *B. sp.* No es activa contra *P. aeruginosa* ni contra enterobacterias productoras de beta-lactamasas, como *Serratia* *Enterobacter* y *Citrobacter*.

Toxicidad

Los efectos colaterales asociados son iguales a los que ocurren con ampicilina exclusivamente. Hay dolor en el sitio de la inyección en 16 % cuando es administrado intramuscularmente, y en 3 % cuando es por vía endovenosa; diarrea, náusea, vómito, exantema, eosinofilia y trastornos en las pruebas de función hepática son otros efectos reportados cuando se administra por vía oral.

Uso clínico

Similar al de otros beta-lactámicos más inhibidores de beta-lactamasas, esta combinación presenta un amplio espectro de actividad. Estudios clínicos han demos-

trado su utilidad en infecciones intra-abdominales, incluyendo peritonitis, infecciones ginecológicas, infección de vías urinarias, piel y tejidos blandos, hueso y articulaciones, e infección de las vías respiratorias.

Su escasa actividad contra *P. aeruginosa* limita su uso. Por el momento la experiencia clínica con ampicilina más sulbactam es limitada.

Presentación y administración

Ampicilina+sulbactam (UNASYNA) está disponible en forma oral y parenteral. Su presentación es una mezcla de dos partes de ampicilina por una de sulbactam. La dosis usual varía de 1.5 g a 3.0 g c/6 h (1 a 2 g del componente ampicilina).

Ninguna de estas combinaciones debe considerarse como de primera elección por su alto costo, y dado que en términos generales no ofrecen ventajas sobre los tratamientos convencionales.

Agentes causales de las hepatitis No-A No-B

La existencia de formas infecciosas de hepatitis post-transfusionales, no atribuibles a los virus A y B de la hepatitis, fue claramente demostrada en 1975. El nombre que entonces se acuñó para definirlos, "No-A No-B", definía claramente la manera de establecer este diagnóstico: excluyendo al virus A, al B y por ende al D, como agente causal de la enfermedad.

Los estudios epidemiológicos en muy diversas partes del mundo pusieron en evidencia que existen por lo menos dos formas de hepatitis No-A No-B; una relacionada con la transfusión de sangre y/o el trasplante de tejidos, y otra — mucho menos frecuente —, no relacionada con la exposición a sangre o sus derivados, a la cual se ha dado el nombre de hepatitis No-A No-B "esporádica".

Adicionalmente se ha informado acerca de brotes epidémicos de hepatitis aguda, con mortalidad hasta de 20 por ciento en algunos países, causados por un agente con mecanismos de transmisión semejante a los de la hepatitis A, pero sin evidencia serológica de infección por este virus, a la que se ha denominado hepatitis No-A No-B epidémica.

En la década siguiente se hicieron múltiples esfuer-

zos por encontrar el(los) agente(s) causales de las distintas formas de hepatitis No-A No-B, primordialmente de las formas post-transfusionales por su mayor frecuencia. En la actualidad se reconocen claramente tres grupos de virus que pueden ser responsables de las hepatitis No-A No-B. A saber:

- El virus C de la hepatitis (VCH), que parece ser responsable de 95 por ciento de los casos de hepatitis No-A No-B post-transfusional.
- El virus E de la hepatitis que parece ser el agente etiológico de las formas de transmisión enteral y de los brotes epidémicos, habitualmente por contaminación de agua, que se han informado en México, Nepal, India, Birmania, la Unión Soviética y África.
- Un tercer virus, aún no identificado, que sería responsable del restante 5 por ciento de los casos de hepatitis post-transfusional y que parece transmitirse por preparaciones derivadas de sangre, como los concentrados de factores VIII y IX de la coagulación y la gamaglobulina para uso endovenoso.

El virus C de la hepatitis (VCH) puede ser responsable de 20 a 40 por ciento de todos los casos de hepatitis aguda; su prevalencia puede ser menospreciada en ciertos países en los que se subutilizan los métodos de diagnóstico serológico de esta infección. Aun cuando se le considera tradicionalmente una enfermedad asociada a transfusión, una encuesta realizada por el Centro de Control de las Enfermedades de Atlanta, Georgia, Estados Unidos de Norteamérica, aportó las siguientes cifras: 23 a 42 por ciento de los casos de hepatitis por el VCH se asociaron al uso de drogas de abuso de aplicación endovenosa, 8 a 11 por ciento de los mismos fueron atribuidos a transfusión de sangre o sus productos y de 4 a 8 por ciento de ellos se debieron a exposición profesional en personal al cuidado de la salud.

Estos tres grupos en riesgo de adquirir la infección constituyen apenas entre 45 y 50 por ciento de todos los casos; en los restantes grupos no se identifica (o no la admiten los pacientes) la exposición a sangre y esto sugiere que existen otras vías de transmisión de la infección por el VCH.

Distintos estudios seroepidemiológicos han demostrado que, de manera semejante a como se transmite la hepatitis causada por el virus B, o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el VCH puede también transmitirse por contacto sexual y por la vía perinatal.

Adicionalmente, es posible que la transmisión ocurra a través de compartir objetos de empleo personal como el cepillo de dientes, la máquina de afeitar, etc. Los casos de hepatitis C no asociados a transfusión representan, según distintos informes, hasta 40 por ciento de aquellos que cursan con manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas características de la hepatitis causada por el VCH son las siguientes:

- Síntomas gastrointestinales vagos y otras manifestaciones inespecíficas que preceden a un cuadro icterico que, en la mayoría de los pacientes, revierte en forma espontánea.
- Un período de incubación de 2 a 26 semanas (promedio de 8), desde el momento de la exposición hasta el desarrollo de síntomas o signos laboratoriales (elevación de enzimas hepáticas) de hepatitis.

El cuadro clínico es menos grave que el de la hepatitis B, con una proporción mayor de sujetos infectados asintomáticos. Sin embargo, las formas crónicas son frecuentes y graves: una fracción importante de pacientes desarrolla anemia aplásica.

Las complicaciones hepáticas de la inflamación crónica del hígado son como sigue: 39 por ciento de los pacientes con hepatitis por el VCH desarrollan hepatitis crónica persistente o hepatitis crónica lobulillar, mientras que 40 por ciento desarrollan hepatitis crónica activa y 18 por ciento tienen cirrosis hepática.

El carcinoma hepatocelular, como en las hepatitis por el virus B, puede representar una forma complicada de infección crónica por el VCH, pero suele ser de instalación más tardía en esta infección que en aquella por el virus B.

La cronicidad —y por tanto la mortalidad—, de la hepatitis por el VCH, parece estar asociada a la vía de transmisión: los pacientes que adquieren la infección por la vía parenteral suelen presentar con mayor frecuencia formas crónicas y complicadas de hepatitis que aquellos que se infectan en la forma “esporádica”.

En el laboratorio se encuentran cifras altas de alaninotransferasa (ALAT), pero menos importantes que aquellas observadas en las hepatitis por virus A y B. Las fluctuaciones en sus cifras son mucho más importantes que en las hepatitis virales de otra etiología. En la década pasada, ante la ausencia de marcadores serológicos específicos para esta infección, la elevación de esta enzima (ALAT), así como la demostración de anticuerpos contra el antígeno “c” del virus B de la hepatitis

—muy probablemente debido a una reacción “cruzada”— se consideraron predictores del estado de portador asintomático, y se emplearon como pruebas de tamizaje en la donación de sangre para excluir a los donadores posiblemente infectados por el VCH.

En la actualidad se dispone de reactivos que permiten la detección de anticuerpos contra el VCH, y por ende la identificación, para fines de transfusión, tanto de donadores que portan asintóticamente esta infección, como de pacientes infectados, por cualquier vía, por el VCH.

Su empleo deberá permitir, por un lado, la eliminación de unidades de sangre contaminadas con este virus y, por otro, el diagnóstico etiológico en casos de hepatitis No-A No-B.

El virus E de la hepatitis (VEH) fue descubierto en 1987, al ser aislada una partícula viral de 27-34 nanómetros de primates infectados mediante productos humanos, que claramente se asociaba al desarrollo de hepatitis. Posteriormente se demostraron anticuerpos contra este virus causante de hepatitis. La clasificación preliminar de este agente lo ha ubicado en la familia de los Calicivirus, pero tiene muchas características en común con los Picornavirus (familia a la que pertenece el virus A de la hepatitis).

El VEH parece ser el agente causal más frecuente de hepatitis en la población joven de los países en vías de desarrollo. Una característica importante de la infección por VEH es que su tasa de mortalidad es alta (2 %). En países en que ocurren epidemias, es posible que existan reservorios humanos (portadores) que sean responsables tanto de la aparición de nuevos brotes epidémicos, como de los casos “esporádicos” que se observan en estos países. Los casos “esporádicos” de países en que no se observan brotes epidémicos pueden explicarse por desplazamientos de personas hacia zonas endémicas.

También se dispone ya de reactivos que permiten la demostración de anticuerpos séricos contra el VEH, en este caso para establecer el diagnóstico etiológico. En países donde se han documentado brotes epidémicos, sería deseable que las pruebas se aplicaran para los fines de transfusión de sangre o transplante de órganos.

El cultivo de exudado faríngeo. Observaciones sobre su uso habitual

ARTURO LISKER HALPERT*
JORGE AGUILAR MENDOZA**
TERESA ALVAREZ CERVANTES ***
JOSE HALABE CHEREM **
ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG ****

Introducción

El cultivo de exudado faríngeo es un procedimiento que ha demostrado su utilidad para la identificación de bacterias que causan faringoamigdalitis, como son el estreptococo beta hemolítico del grupo A principalmente, o del grupo C o G en algunos casos de adultos. En casos seleccionados es útil para identificar otros microorganismos como *C. diphtheriae* o *N. gonorrhoeae*.

Las infecciones faringo-amigdalinas tienen una alta prevalencia, aunque sólo una proporción de ellas son producidas por los agentes patógenos arriba mencionados. Cuando se utilizan criterios clínicos estrictos, la decisión de administrar tratamiento contra el estreptococo beta hemolítico del grupo A puede tomarse aun sin contar con los resultados del cultivo del exudado faríngeo. Estos criterios incluyen: adenopatía cervical anterior dolorosa, dolor faríngeo y presencia de exudados purulentos en amígdalas. La suma de todos estos signos tienen un valor predictivo positivo de hasta 91 por ciento.¹

Estas consideraciones colocan al cultivo de exudado faríngeo como una prueba de muy limitadas indicaciones: fundamentalmente la presencia de faringitis en la que es conveniente demostrar que se debe a estreptococo hemolítico del grupo A, o a algún otro de los patógenos ya mencionados. Este hecho contrasta con la frecuencia

con que se solicitan cultivos de exudado faríngeo, tanto en pacientes externos como en pacientes hospitalizados. Las razones que se han aducido para tal liberalidad en la solicitud de este cultivo incluyen indicaciones que no tienen apoyo racional o bibliográfico, como sinusitis, fiebre en estudio o neumonía.

Aunque se trata de un estudio relativamente barato, sencillo y poco molesto, la suma de estudios innecesarios se convierte en un problema económico que amerita una reflexión.

El propósito de este estudio es determinar la frecuencia de aislamiento de microorganismos patógenos por medio de esta prueba, en las condiciones actuales de operación y, con base en estos resultados, evaluar los patrones de utilización de la prueba.

Material y métodos

Se revisaron en forma retrospectiva 5000 resultados de cultivos de exudado faríngeo realizados en el período de 1985 a 1989 en tres hospitales de la ciudad de México: el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el Hospital de Cardiología "Luis Méndez" del Instituto Mexicano del Seguro Social, y el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Secretaría de Salud. La información se obtuvo de las libretas utilizadas para informar los resultados de los cultivos. Se hicieron dos grupos: grupo I, de pacientes internados, y grupo II, de pacientes externos.

De acuerdo con el microorganismo aislado estos grupos fueron divididos a su vez en dos subgrupos. El subgrupo A quedó constituido por microorganismos no considerados como causantes de faringoamigdalitis: *B. catarrhalis*, *S. viridans*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Bacillus sp.*, *Diphtheroides*, *C. albicans*, *Ps. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, enterobacterias y todo aquello informado como "desarrollo de flora normal". Y el subgrupo B lo constituyeron microorganismos considerados capaces de causar faringoamigdalitis o cuya presencia denota un alto riesgo para otras enfermedades: estreptococo beta hemolítico de los grupos A, C o G, *N. gonorrhoeae* y meningitis, *H. influenzae*, *Y. enterocolitica*, *M. pneumoniae* y *C. diphtheriae*.

Se investigó el costo promedio del cultivo faríngeo y de los tratamientos convencionales de la faringitis estreptocócica para hacer una estimación de las consecuencias económicas del patrón actual de uso del cultivo de exudado faríngeo.

* Departamento de Infectología.

** Departamento de Medicina Interna.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Instituto de Enfermedades Respiratorias, Secretaría de Salud.

**** Jefatura de Servicios de Educación Médica, Subdirección General Médica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resultados

De los 5000 cultivos faríngeos consecutivos, 686 se practicaron en pacientes internados (grupo I) de los cuales 672 (97.9 %) informaron un microorganismo del subgrupo A, y únicamente en 14 pacientes (2.04 %) se informó un organismo considerado capaz de causar faringoamigdalitis (subgrupo B); de éstos, ocho fueron *Streptococo beta hemolítico del grupo A* (1.16 %) y los otros seis fueron *Streptococo beta hemolítico no A ni B* (Cuadro I).

Cuadro I. RESULTADOS DE 500 CULTIVOS REVISADOS RETROSPECTIVAMENTE

Pacientes internados	Microorganismos no patógenos	Microorganismos patógenos
Grupo I	Subgrupo A	Subgrupo B
686 (100 %)	672 (97.9 %)	14* (2.04 %)
Pacientes externos	Microorganismos no patógenos	Microorganismos patógenos
Grupo III	Subgrupo A	Subgrupo B
4314 (100 %)	4236 (98.19 %)	78** (1.8 %)
Total:		
5000 (100 %)	4908 (98.16 %)	92 (1.89 %)

* Se encontraron 8 *Streptococcus Beta Hemolítico del grupo A* (1.16 %) y 6 fueron *E. no A ni B*.

** Se encontraron 33 *E. Beta Hemolítico del Grupo A* (0.76 %), 14 *E. no A ni B* y 31 del grupo B

En el grupo II (pacientes externos) se informaron un total de 4314 cultivos y de éstos, 4236 (98.19 %) cultivaron un microorganismo no causal de faringoamigdalitis, mientras que en 78 casos (1.8 %) se identificó un microorganismo capaz de causar faringoamigdalitis (subgrupo B); de éstos, 33 fueron *estreptococos beta hemolítico del grupo A* (0.76 %) y 14 fueron *estreptococos no-A no-B*. En este grupo se aislaron 31 *estreptococos beta hemolítico del grupo B*. Otros organismos considerados como causales de faringoamigdalitis no se encontraron en la muestra estudiada. No se registraron diferencias significativas entre los resultados de los pacientes internados y los pacientes externos (Cuadro I).

El costo promedio de cada cultivo faríngeo fue de \$ 35,506.66 y el costo del tratamiento para una faringitis estreptocócica fue de \$ 5,849.00 (3 ampollitas de

penicilina procaina de 800.000 U más una ampollita de penicilina benzatínica de 1.200.000 U). Al hacer el análisis de costos se obtuvieron los siguientes resultados: el costo de los 5000 cultivos fue de \$177.533.300,00, lo cual dividido entre el número de patógenos encontrados (92), nos da un costo de \$1.929.709,00 por caso. El costo por *estreptococo beta hemolítico del grupo A* encontrado (41) fue de \$4.330.080,5; se tiene en consideración que de estos 41 casos únicamente 0.3 % presenta riesgo de desarrollar fiebre reumática, que es el argumento más utilizado para justificar la solicitud de cultivo de exudado faríngeo; la prevención de un caso de fiebre reumática con este patrón de uso de la prueba cuesta aproximadamente treinta y cinco millones de pesos.

Discusión

La gravedad de las complicaciones y secuelas de las infecciones estreptocócicas de la faringe han generado la idea de que todos los esfuerzos por evitarla son válidos, y se ha dejado de lado la epidemiología de las faringitis estreptocócicas y su expresión clínica, para estudiar las faringoamigdalitis bacteriológicamente y sin tamiz.

Por otro lado, en pacientes inmunocomprometidos, con la idea de que la colonización es un antecedente de la infección, se ha pretendido identificar esta etapa en individuos de alto riesgo, tanto por contar con argumentos para alguna eventual intervención terapéutica temprana, como por tener elementos para un diagnóstico etiológico precoz para cuando la infección se desarrolla. Sin embargo, esta conducta no ha demostrado su utilidad, por lo que no se recomienda de manera rutinaria efectuar exudados faríngeos en pacientes inmunocomprometidos y asintomáticos.⁴

Aunque considera únicamente la prevención de fiebre reumática, este estudio proporciona datos que caracterizan el patrón actual de indicación de los cultivos de exudado faríngeo como extraordinariamente ineficiente, pues el costo de cada prevención podría ser mucho menor si se prescribiera este estudio basado en los indicadores clínicos,^{1,3} que ha demostrado un valor predictivo muy elevado. Tampoco parece justificada la búsqueda indiscriminada de otros organismos de importancia clínica o epidemiológica con base en nuestros resultados, que no difieren substancialmente de los obtenidos por otros autores en otros países.⁵⁻⁹ Tómese en cuenta el bajo costo del tratamiento con penicilina ante casos sospechosos.

En atención a los criterios racionales y a los resultados de este estudio, se puede decir que se justifica la realización de un cultivo de exudado faríngeo en los siguientes casos:

- 1) Únicamente en pacientes con cuadro clínico sugestivo de faringoamigdalitis en quienes interese distinguir entre etiología viral y por estreptococo beta hemolítico del grupo A.
- 2) Para comprobar otras faringoamigdalitis bacterianas poco usuales, y siempre con base en un cuadro clínico sugestivo.

Finalmente, se debe evitar la utilización del cultivo de exudado faríngeo como arma diagnóstica en infecciones de vías respiratorias altas, diferentes a la faringoamigdalitis, en infecciones de vías respiratorias bajas o en pacientes con fiebre de origen oscuro, debido a la baja sensibilidad y especificidad de esta prueba para el diagnóstico de las diversas entidades nosológicas mencionadas.

Referencias

1. Breese B. A simple score card for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *AJDC* 1977; 131: 514-517.
2. Komaroff A, Pass T, Aronson M et al. The prediction of streptococcal pharyngitis in adults. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 1-7.
3. Shulman S, Amren D, Bisno A et al. Prevention of rheumatic fever. *Circulation*. 1984; 70: 22A-118A.
4. Kramer B, Pizzo P, Robichaud K et al. Role of serial microbiologic surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. *Am J Med*. 1982; 72: 561.
5. Stuart-Harris Ch, Andrews C, Andrews Be et al. A collaborative study of the aetiology of acute respiratory infection in Britain 1961-4. *Br Med J* 1965; 2: 319.
6. Hamre D, Connelly A Jr, Procknow J. Virologic studies of acute respiratory disease in young adults. *Am J Epidemiol*. 1966; 83: 238.
7. Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an american community: The tecumseh study. *JAMA* 1974; 227: 164.
8. Mandell G, Douglas R, Bennett J. Principles and practice of infectious diseases. Churchill-Livingstone. USA; 1990: 443.
9. Brook IMD. The clinical microbiology of Waldayer's Ring. *Otol Clin of North America* 1987; 20: 25-72.

Una aproximación a la reevaluación de los exámenes coproparasitológicos

JOSE HALABE CHEREM*
MA. TERESA THAN GOMEZ*
JORGE CORTES LAWRENZ*
FERNANDO LAREDO SANCHEZ*
NIELS WACHER RODARTE**
ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG***
ANA FLISSER****

Introducción

En nuestro país las parasitosis intestinales continúan siendo un problema común; su incidencia se relaciona con las condiciones ecológicas que permiten mantener su transmisión. Es uno de los principales motivos de consulta médica, y se dice que es más alto el número de familias que sufren el daño resultante de las enfermedades parasitarias, incluyendo las consecuencias económicas.¹

Las encuestas epidemiológicas sobre enfermedades parasitarias en México son incompletas, pero informan prevalencias que van desde 3 hasta 75 % de la población. Esta amplia variación depende seguramente de diferencias metodológicas. El doctor Tay Zavala^{2,3} recopiló los estudios efectuados en México, pero dado que correspondían a distintas poblaciones y a que se emplearon métodos diferentes, sólo se puede tener una estimación aproximada del problema.

Las parasitosis intestinales pueden ser asintomáticas o bien manifestarse por signos y síntomas casi siempre inespecíficos, de manera que el diagnóstico y las decisiones terapéuticas suelen basarse en el resultado de los exámenes coproparasitológicos (CPS). No obs-

* Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades.

** Jefe de Enseñanza, Hospital de Especialidades.

*** Titular de los Servicios de Educación Médica, Subdirección General Médica.
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
**** Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

tante, el advenimiento de fármacos de amplio espectro, baja toxicidad y costo reducido ha planteado un cuestionamiento sobre la posibilidad de prescribirlos sin el apoyo del laboratorio, y sobre la utilidad real de estos estudios. Este estudio se llevó a cabo como un intento por contribuir a reevaluar la utilidad de los CPS.

Material y métodos

Se revisaron las libretas de laboratorio de los hospitales de zona del IMSS correspondientes a la región sur del Valle de México, así como de los hospitales de Especialidades y Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se anotaron los resultados de los estudios CPS efectuados con el método de Faust.⁴ No se hizo ninguna evaluación sobre el control de calidad de los laboratorios ni sobre la experiencia del personal, porque se intentaba estimar la utilidad de las pruebas en las condiciones reales de operación. Únicamente se tabularon el número de parásitos y su clasificación taxonómica, independientemente de la de edad, el sexo y los síntomas. No se incluyeron unidades de medicina familiar. Con base en la prevalencia informada se estimaron sensibilidad y especificidad hipotéticas para calcular los valores de predicción.

Resultados

En un período de 24 meses se realizaron 54,859; en 9344 (17%) se identificó algún parásito patógeno; 8504 (15.5%) correspondieron a protozoarios y 840 (1.5%) a helmintos (Cuadro I). Otros 6321 exámenes CPS resultaron positivos para otros parásitos intestinales considerados como no patógenos y ubicuos en la flora intestinal normal (Cuadro II).

Cuadro I. DISTRIBUCIÓN DE PARÁSITOS PATÓGENOS ENCONTRADOS EN 54,859 COPROPASITOSCÓPICOS

Protozoarios	Nº CPS +	%
<i>E. histolytica</i>	4482	8.17
<i>G. lamblia</i>	4009	7.30
<i>E. coli</i>	13	0.02
Total	8504	15.50
Helmintos		
<i>H. nana</i>	347	0.63
<i>A. lubricoides</i>	337	0.61
<i>T. trichuria</i>	68	0.12
Unicinarias	33	0.06
<i>E. vermicularis</i>	31	0.05
<i>Tenia sp.</i>	19	0.03
<i>S. stercoraris</i>	5	0.009
Total	840	1.5

Se muestran los diferentes parásitos encontrados, el número de exámenes en el que se encontraron y las frecuencias relativas en porcentaje

Cuadro II. PROTOZOARIOS NO PATÓGENOS ENTRE 54 859 COPROPASITOSCÓPICOS

	Nº CPS	%
<i>E. coli</i>	3078	5.61
<i>E. nana</i>	2905	5.29
<i>I. bustschilli</i>	221	0.40
<i>Ch. mesnili</i>	99	0.18
<i>I. hominis</i>	18	0.03
Total	6321	11.51

Se muestran los protozoarios no patógenos, número de exámenes en los que se encontraron y sus frecuencias relativas en porcentaje

La frecuencia encontrada en los otros hospitales se ilustra en el cuadro III; la frecuencia entre un hospital y otro varió de 8.46 a 28.22 % de parásitos patógenos en los exámenes CPS.

Cuadro III. FRECUENCIA DE COPROPASITOSCÓPICOS POSITIVOS POR HOSPITALES

Hospital	Periodo	Nº CPS	CPS+ *	CPS+ **	Total	%
Especialidades	Ene 87 Jul 89	9316	594	195	789	8.46
Cardiología	May 87 Jul 89	1684	129	41	170	10.09
G. Mancera	Mar 87 Jul 89	21225	3128	235	3363	15.84
Los Venados	Abr 88 Jul 89	4173	655	106	761	18.23
Villa Coapa	Abr 87 Jul 89	8687	2227	225	2452	28.22
San Angel	Mar 88 Jul 89	9774	1771	38	1809	14.89
Total		54859	8504	840	9344	17.00

* Protozoarios

** Helmintos

Se muestran las frecuencias de exámenes coproparasitoscópicos positivos para parásitos patógenos en los diferentes hospitales. Nótese las diferentes prevalencias; las menores corresponden con los hospitales de especialidad y las mayores con los hospitales de zona. La mayor frecuencia correspondió al hospital que tiene mayor población "rural" (HGZ Núm. 32 Villa Coapa). Sólo en este caso podrían tener utilidad los CPS con VPP por arriba de 70 %

Discusión

Este estudio presenta la frecuencia de exámenes CPS anormales entre pacientes atendidos en hospitales en los que el médico tratante consideró pertinente realizar la prueba. No es comparable con lo que ocurre en población abierta ni en pacientes de unidades de medicina familiar. Tal vez represente la frecuencia en que aparecen parásitos en individuos sintomáticos, puesto que en los hospitales los CPS no se efectúan rutinariamente, ni se hacen campañas de detección, como puede ocurrir en las Unidades de Medicina Familiar.

La trascendencia de la detección de varios de estos parásitos es cuestionable desde el punto de vista clínico; en algunos casos los parásitos no son responsables de los síntomas y muchos otros casos no tienen un mal pronóstico, aun sin tratamiento. Su mayor importancia es epidemiológica, pues cada caso positivo es un ejemplo de higiene deficiente y un riesgo de transmisión.

El tratamiento farmacológico de los parásitos identificados mediante exámenes CPS seriados no es, obviamente, la solución del problema epidemiológico, y ni siquiera un contribuyente serio a ésta. La mejor indicación del tratamiento es resolver los síntomas y evitar las complicaciones, e impedir que cada paciente concreto sea capaz de transmitir el parásito.

El propósito del estudio fue estimar la utilidad real de las pruebas, aunque no existe un estándar de oro ("Gold Standard") que permita calcular sensibilidad y especificidad a partir del número de positivas y negativas, falsas y verdaderas. Un recurso es considerar sensibilidad y especificidad hipotéticas, estimadas con base en la opinión de expertos (Cuadro IV).

Si se aceptan especificidades altas de 0.95 y 0.90, y sensibilidad de 0.5, 0.75 y 0.95, con la prevalencia obtenida en esta encuesta para helmintos los valores predictivos son prácticamente iguales y de poca utilidad. Esto implica que, dada la prevalencia observada, su empleo en los hospitales es relativamente inútil, aun asumiendo sensibilidad y especificidad elevadas.

Tampoco es posible calcular el índice costo-beneficio con los datos que tenemos ni con los que existen en la literatura; sería preciso realizar una auténtica encuesta epidemiológica que permitiera conocer con toda exactitud las características del problema y calcular, en términos de probabilidad, los riesgos de las parasitosis.

Desde el punto de vista estrictamente clínico, parece más conveniente prescribir tratamiento antiparasitario a los individuos sintomáticos, que solicitar la prueba en tres ocasiones, esperar los resultados y tratar

Cuadro IV. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALOR PREDICTIVO* DE LOS EXÁMENES COPROPARASITOSCÓPICOS

Sensibilidad/especificidad hipotéticas		VPP	VPN
0.50	0.950	0.132	0.992
0.50	0.990	0.432	0.992
0.50	0.995	0.604	0.992
0.75	0.950	0.186	0.996
0.75	0.990	0.532	0.996
0.75	0.995	0.695	0.996
0.95	0.950	0.224	0.999
0.95	0.990	0.391	0.999
0.95	0.995	0.743	0.999

VPP = Valor Predictivo Positivo

VPN = Valor Predictivo Negativo

* Prevalencia 0.015

Se muestran los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) que se estimaron con diferentes posibles valores de sensibilidad y especificidad. Nótese que se estima una prevalencia de 1.5 % y que este valor cambiaría de acuerdo con la prevalencia en cada sitio

únicamente a los pacientes positivos. Al fin y al cabo, se trata de resolver síntomas y evitar complicaciones; no se pretende solucionar un problema sanitario. Los antiparasitarios actuales tienen tal margen de seguridad y eficacia que permiten un abordaje empírico razonable.⁷⁻⁹ Además, las campañas institucionales de control epidemiológico empiezan a tener frutos y se basan en el tratamiento masivo individual, familiar y colectivo, sin examen coproparasitoscópico previo.¹⁻⁶ Por ejemplo, los cambios en la epidemiología de la amebiasis invasora que se han observado en los últimos años parecen depender del uso liberal del metronidazol, más que de mejora en las condiciones sanitarias o educativas de la población.¹⁰⁻¹¹

En conclusión, podemos decir que la realización misma de una investigación para definir valores predictivos e índices costo-beneficio reales, parecería superflua ante la magnitud de la empresa y los pronósticos estimados. El sentido común apunta a buscar decisiones que se adapten a las necesidades prácticas, a resolver problemas, más que a rendir homenaje a paradigmas, que son racionales pero inoperantes.

Agradecimientos

Agradecemos a los laboratorios clínicos de los Hospitales Gabriel Mancera 1, Villa Coapa 32, San Ángel 8, Los Venados 1-A, Hospital de Cardiología y Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, por las facilidades prestadas para la realización de este estudio.

Referencias

1. Memorias del Simposio Internacional "Albendazol en el Control de la Helminthiasis" VII Congreso de la Federación Latinoamericana de parasitología, Noviembre 1987.
2. Tay J, Salazar-Schettino P, De Haro I, Ruiz AL. Frecuencia de las protozoosis en México. *Sal Pub Mex* 1978; 20: 297-337.
3. Tay J, Salazar-Schettino P, De Haro I, Bucio TM. Frecuencia de la Helminthiasis Intestinal en México. *Rev Inv Salud Pública (México)* 1976; 36: 241-280.
4. Craig & Faust. *Parasitología Clínica*. Salvat 1975. Faust E Russell P, Jung R.
5. Senay and MacPherson: Parasitology: diagnostics yield of stool examination CMAJ 1989; 140: 1329-1331.
6. Botero D. Persistence of the Endemic Intestinal Parasitoses in Latin America. *Bull Pan Am Health Org* 1981; 15: 241-248.
7. Montessori GA, Bischoff V. Searching for parasites in stool: once is usually enough. *CMAJ* 1987; 137: 702.
8. Verm R. Gastrointestinal Parasites: Part I. *Protozoal Infections* AFP 1982; 25: 216-225.
9. Legrock J & Smith B. Treatment of Hemithic Diseases. *AFP* 1985; 32: 182-188.
10. Ramos Martínez E, Martínez-Madrigal F, Aguirre García y col. Amibiasis: Estudio Comparativo de dos Grupos de Necropsias del Hospital General "Dr. Bernardo Sepúlveda G" del Centro Médico Nacional. *Arch Invest Med (Méx)* 1986; 17 (Supl): 351-357.
11. Gonzalo Gutiérrez. Epidemiología y Control de la Amibiasis en México. *Arch Invest Med (Méx)* 1986; 17 (Supl): 375.



OTTO HEINRICH WARBURG
(1883 - 1970)

Nacido el 8 de octubre de 1883 en Friburgo de Brisgovia, estudió primero química en Berlín con Emilio Fischer, doctorándose en 1906 con un trabajo sobre los polipéptidos; después estudió medicina en Munich y Heidelberg, doctorándose en 1911 con una tesis sobre los procesos de oxidación. Más tarde enseñó fisiología en Heidelberg y fue Profesor de biología en Berlín. Warburg consagró todo su tiempo a investigaciones científicas. Desde joven se ocupó de la respiración celular. Sus primeros trabajos sobre las relaciones existentes entre la respiración celular y la fecundación, la narcosis y la estructura celular son fundamentales. Las investigaciones de Warburg sobre la naturaleza y la acción del fermento de la respiración y sus trabajos experimentales se cuentan entre las contribuciones más importantes de los últimos decenios en el dominio de la bioquímica. Warburg es un gran teórico, que posee a fondo la química-física y la biología, y un investigador que se distingue por su notable exactitud. Los métodos que ha creado para la medición de la respiración celular y la glucólisis, tanto en las células aisladas como en los cortes de tejidos, se han hecho clásicos por su simplicidad y precisión. Los que propuso para el estudio de los fermentos de la respiración son todavía más típicos, a pesar de que tales fermentos son desconocidos y no han podido aislarse. Warburg abrió horizontes completamente nuevos a la ciencia, lo que le valió el premio Nobel en 1931.

J. S. P.

Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1931.

LAS MOMIAS Y SUS APLICACIONES

Los antiguos sepulcros de Egipto fueron saqueados, durante varios siglos, para proporcionar a los boticarios ciertos remedios que nosotros juzgamos repugnantes, pero que ellos consideraban eficaces.

El antiguo Egipto contaba con una población que se cree fue de nueve a diez millones de habitantes.

Bien que mal, esos seres le pagaban un tributo respetable a la muerte, y la corporación de los embalsamadores jamás se quejaba de falta de trabajo. Establecidos lejos de las grandes ciudades, los embalsamadores iban a recoger los cadáveres a domicilio, se los llevaban y los sometían a los horribles tratamientos que tanto escandalizaban a los griegos.

En Egipto las ciudades malolientes de los embalsamadores duraron tanto tiempo como el propio imperio y desaparecieron junto con él. Teniendo en cuenta que durante cuando menos veinte siglos los muertos egipcios fueron momificados, cabe la pregunta: ¿Por qué, apenas unos centenares de momias se conservan? La contestación es muy sencilla: "Porque durante muchos siglos se las comían."

Seguramente que esa costumbre no fue inventada por los egipcios, pues de lo contrario sus detractores, que no faltaban se hubieran apresurado a hacer notar esa tarea antropófaga, en caso de que hubiera existido.

Pero a partir de la Edad Media, tanto en el Oriente como en el Occidente, hubo un tráfico considerable de momias, destinadas a los boticarios. ¡En forma de píldoras, de jarabes, o de ungüentos, las momias aliviaban los males de los vivos!

La farmacopea árabe menciona sin la menor repugnancia, al lado de las hierbas curativas de uso corriente la "moumya".

Y tanto Maimonides como Ibn el Beithar hicieron una distinción entre la "Moumya" natural que se encontraba a orillas del mar en ciertos parajes, y la "moumya" de las tumbas, más fácil de procurarse, tan eficaz como la primera.

La "moumya" natural no es sino el betún. En cambio, la de las tumbas se obtenía extrayendo de los cráneos y las cavidades estomacales de las momias egipcias la masa negra de que estaban llenos. Durante la Edad Media, el Egipto fue una mina inagotable de "moumya". ¡El regaliz de nuestros tiempos no ha tenido un éxito tan grande!

Ibn el Beithar nos dice que la "moumya" era un remedio eficaz contra el dolor de la cabeza, la parálisis, la afasia, el vértigo y la epilepsia. La dosis habitual, era de un grano en una poca de agua de mejorana.

Con el tiempo, las virtudes de la "moumya" fueron en aumento, supuesto que en el siglo XVII, la prescribían en fuertes dosis, para fortificar los huesos, y prevenir y curar la tisis.

En su época, Ambroise Paré protestó contra el uso de la "moumya mala". Y a fe que tenía razón. Las auténticas momias egipcias se hacían raras y eran reemplazadas por grasa humana, vendida al menudeo por los boticarios, y al mayoreo por los verdugos. ¡Afortunadamente la humanidad ha sobrevivido a esos remedios el tiempo suficiente para salvar cuando menos a las últimas momias de Egipto!

A partir del siglo XVIII ya las momias no se comían. ¡Desgraciadamente, el ingenio del hombre había descubierto una nueva aplicación de los pobres cuerpos amarrados con delgadas vendas, y, de los morteros de los boticarios, las momias pasaron a los de los pintores!

Los mejores tintes oscuros, negruzcos, empleados en los talleres de

pintura de esa época, se obtenían moliendo la "mumia", como se les llamó entonces. Le daba una tersura maravillosa a la pintura, y tardaba mucho tiempo en secarse. Era un producto muy apreciado, y muy difícil de encontrar.

Durante la revolución francesa, los pintores ya no encontraban "mumia". A eso se debió la inverosímil aunque demasiado verídica historia, de la que fue protagonista en época tan difícil el pintor Martin Drolling.

Cuando fueron destruidos los monumentos fúnebres de los reyes de Francia, el pintor Drolling asistió a la apertura de las urnas que contenían los corazones de los reyes Luis XIII, Luis XIV; de las reinas Ana de Asturias y María Teresa, y de la señora Enriqueta, la heroína de Bossuet, y muchos otros príncipes de sangre azul. Once corazones en total...

Drolling pintaba generalmente interiores al estilo flamenco, y hacía gran consumo, para su claro-oscuro, de "mumia". No encontró nada mejor que apoderarse de los once corazones... ¡y todos pasaron por su paleta, con excepción del de Luis XIII, que le fue entregado más tarde a Luis XVIII.

Así que los demás corazones, hasta el del Rey Sol, están extendidos sobre las telas pintadas por Drolling. Asegura G. Lenotre, que descubrió los documentos auténticos de este asunto, que se encuentran sus trazas en el "Interior de Cocina", cuadro de Drolling, que se exhibe en el museo de Louvre.

Y aquí termina la lamentable historia de las momias molidas y hechas píldoras, o pulverizadas y utilizadas por los pintores.

A fines del siglo XVIII los arqueólogos se apoderaban de cuantas momias descubrían, pero al menos... ¡no se las comían!

J. S. P.