CASO CLÍNICO

Neumonía cavitada por *Rhodococcus equi* en paciente inmunocomprometido no infectado por virus de inmunodeficiencia humana. Caso clínico y revisión

RICARDO RABAGLIATI B., ARTURO MORALES S., RENÉ BAUDRAND B.,
JORGE JORQUERA A., DAVID ODDÓ B., PATRICIA GARCÍA C.,
M. CECILIA CARMONA P., MARCELA CISTERNAS M. y ÁLVARO HUETE G.

Necrotizing pneumonia due to *Rhodococcus equi* in non HIV immunocompromised host. Case report and review

Rhodococcus equi, is a grampositive intracellular bacillus, that causes infection mainly in immunocompromised hosts. We report the case of a 52 years old woman, with a systemic lupus erythematosus and a progressive 10 months evolution with cough, dyspnea, mucous-purulent sputum, occasionally hemoptysis, intermittent fever, and weight loss of 10%. With partial response to antibiotic treatment, radiological evolution of thoracic scanners evidenced the development of multiple bilateral areas of consolidation, some of them nodular. Percutaneous thoracic biopsy showed characteristic histology and microbiological analysis yielded the identification of *Rhodococcus equi* in both bronchoalveolar lavage and pulmonary biopsy. She received prolonged bi-associated antibiotic treatment with good clinical and radiological response. This agent must be considered in the study of immunocompromised patients that present with a prolonged evolution of pneumonia.

Key words: *Rhodococcus equi*, Immunocompromised host, Pneumonia.

Palabras claves: *Rhodococcus equi*, Hospederos inmunocomprometidos, Neumonía.

Introducción

Rhodococcus equi es un microorganismo emergente asociado a infecciones oportunistas en individuos inmunocomprometidos, especialmente en pacientes con infección por VIH¹. Describimos el caso clínico en un paciente inmunocomprometido no VIH junto a la revisión bibliográfica del tema.

Para la revisión bibliográfica se realizó una

búsqueda a través de Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) y scielo (www.scielo.cl), con los términos “*Rhodococcus*”, “*Rhodococcus equi*”, “*Rhodococcus* AND immunosuppression o *Rhodococcus* AND steroids”, sin restricciones de tiempo o idioma.

Caso Clínico

Mujer de 52 años en tratamiento con prednisona

Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile:

Departamento de Medicina Interna (RRB).

Estudiante de Medicina (AMS).

Residente Medicina Interna (RBB).

Departamento de Respiratorio (JJA).

Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología (MCM).

Departamento de Anatomía Patológica (DOB).

Departamento de Radiología (AHG).

UDA Laboratorios Clínicos (PGC).

Instituto de Salud Pública de Chile:

Laboratorio de Referencia de Bacterias Fastidiosas, Sección Bacteriología Clínica (MCCP).

Recibido: 22 de octubre 2004

Aceptado: 28 de marzo 2005

12,5 mg al día, metotrexato 10 mg semanales e hidroxiclороquina 200 mg al día, por lupus eritematoso sistémico (LES) diagnosticado 3 años antes, el que se había manifestado por poliartritis, leucopenia, linfopenia, VHS elevada y serología compatible (anti-DNA y ANA positivos, C3 y C4 bajos).

Con un inicio insidioso, hacía un mes que presentaba tos escasamente productiva, expectoración mucopurulenta, dolor en el hemitórax derecho con tope inspiratorio, disnea progresiva, y baja de peso de ~10%. No presentó fiebre durante este período. Inicialmente recibió tratamiento con claritromicina durante 10 días, sin buena respuesta, siendo hospitalizada para estudio. Se le realizó TAC de tórax que demostró atelectasias bibasales y una escasa efusión pleural derecha (no puncionable), sin consolidaciones ni imágenes de sustitución. Dada la asociación con poliartralgias y serología de LES positiva (anti ADN Farr 975 U) los hallazgos fueron interpretados en el contexto de una actividad lúpica y se cambió el metotrexato por azatioprina 75 mg/día. Durante los siguientes meses se mantuvo afebril, pero con tos persistente y ocasionalmente expectoración hemoptoica-purulenta, recibiendo levofloxacina 500 mg/día durante 10 días, con lo cual disminuyó parcialmente la sintomatología. A pesar de carecer de factores de riesgo para adquirir infección por VIH se le realizó estudio serológico de VIH-1 y VIH-2 (ELISA) con resultado negativo.

Al séptimo mes de evolución fue nuevamente

hospitalizada por reagudización de la sintomatología, asociada a fiebre hasta 38° C. La TAC de tórax evidenció esta vez focos de consolidación bilaterales, nódulos excavados, y adenopatías mediastínicas. Laboratorio: PCR 20,1 mg/dL (VN < 1,0 mg/dL) y VHS 118 mm/h. En una fibrobroncoscopia se observó inflamación traqueo-bronquial proximal con deformación del bronquio segmentario apical derecho, lugar del que se obtuvo biopsia. El estudio microbiológico de un lavado bronco-alveolar (LBA) resultó negativo para bacterias incluyendo micobacterias y hongos incluyendo *Pneumocystis jiroveci*. La biopsia bronquial demostró exudado fibrinoleucocitario con tejido necrótico. Se indicó tratamiento antimicrobiano con cefotaxima+clindamicina que recibió durante siete días bajo el diagnóstico de neumonía cavitada de etiología no precisada. Dada la buena evolución se le dio el alta hospitalaria para completar tres semanas de tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico, se suspendió la azatioprina y mantuvo con prednisona e hidroxiclороquina. Sin embargo, en las semanas siguientes se reagudizó la sintomatología por lo que fue internada nuevamente. La evaluación de laboratorio demostró esta vez leucopenia con desviación a izquierda, VHS 119 mm/h y PCR 35 mg/dL. La radiografía de tórax mostró una imagen sospechosa de absceso y en la TAC se evidenciaron nódulos cavitados y consolidaciones masiformes (Figuras 1 y 2). Se repitieron baciloscopias y tinción de Kinyoun en expectoración resultando

Figura 1. TAC sin medio de contraste demuestra consolidaciones masiformes bilaterales y engrosamiento nodular de la pared posterior del bronquio lobar superior derecho.

Figura 2. TAC con ventana pulmonar demuestra nódulo cavitado en segmento superior del lóbulo inferior.

negativas. En una nueva fibrobroncoscopia se observaron lesiones blanquecinas sollevantadas en la mucosa traqueal, obteniéndose biopsia para estudios microbiológico e histológico. Se le realizó una biopsia pulmonar percutánea bajo TAC, cuya histología evidenció gran proceso inflamatorio con presencia de bacilos grampositivos intramacrófagos. Tanto en el cultivo corriente del tejido recuperado por biopsia bajo TAC como en el obtenido por fibrobroncoscopia hubo desarrollo de bacilos grampositivos, diagnosticados como *Rhodococcus sp.* La identificación de género se realizó en el Laboratorio de Microbiología de la Red de Salud UC mediante una tinción de Kinyoun positiva (ácido-alcohol resistencia parcial), con una morfología bifásica característica en la tinción de Gram al incubar la colonia en agar BHI (infusión cerebro corazón): a las 6 horas de incubación aeróbica a 35° C se observaron elementos bacilares al Gram y al continuar la incubación hasta las 24 horas se observaban elementos cocoideos. El desarrollo en placas de agar sangre de cordero mostró a los dos días de incubación colonias mucoideas de color coral. Con estas pruebas se envió al Instituto de Salud Pública de Chile (Laboratorio de Referencia) con el diagnóstico presuntivo de *Rhodococcus sp.*, donde se confirmó la morfología típica de la tinción de Gram y las características macroscópicas de las colonias. Se realizaron las pruebas bioquímicas en una galería API Coryne® (Biomérieux) con los siguientes resultados: reducción de nitratos negativa, pirazinamidasas negativa, pirrolidánil arilamidasa (PYR) negativa, fosfatasa alcalina (PAL) positiva, β -glucuronidasa (bGUR) negativa, β -galactosidasa ((bGAL) negativa, α -glucosidasa (aGLU) positiva, n-acetil- β -glucosaminidasa (β NAG) negativa, esculina positiva, ureasa negativa, hidrólisis de la gelatina negativa, fermentación de ornitina, glucosa, ribosa, xilosa, manitol, maltosa, lactosa, sacarosa y glicógeno negativas y catalasa positiva. Por estas pruebas bioquímicas y por las características macroscópicas se informó *Rhodococcus equi*.

Se inició tratamiento con vancomicina 2 gr/día y rifampicina 600 mg/día, con buena respuesta inicial. A las 6 semanas de terapia desarrolló un rash pruriginoso intenso por lo que fue necesario cambiar el esquema. Para definir la siguiente terapia antimicrobiana se realizó un estudio de susceptibilidad *in vitro* mediante dilución en agar y epsilometría (E-test®). Si bien no están descritos los puntos de corte de los antimicrobianos para este microorganismo², se midieron valores de CIM > 32 μ g/mL a cefotaxima, > 40 μ g/mL a cotrimoxazol y < 2 μ g/mL para

ciprofloxacina, imipenem y gentamicina³. Con esta información el esquema fue cambiado a ciprofloxacina+amikacina y luego ciprofloxacina+claritromicina hasta completar 24 semanas de tratamiento.

La evolución clínica fue favorable con lenta y progresiva disminución de la sintomatología hasta desaparecer, disminución de los parámetros inflamatorios en los exámenes de laboratorio hasta su normalización, y regresión de las imágenes de consolidación pulmonar en la TAC de tórax.

Discusión

Rhodococcus equi, conocido previamente como *Corynebacterium equi*, es un bacilo grampositivo pleomórfico, intracelular facultativo, débilmente ácido-alcohol resistente, no fastidioso, cuyo nombre actual se debe a su característica cocobacilar: “rod or coccus”. Causa principalmente infecciones zoonóticas^{4,5}, siendo más frecuentes en animales rumiantes. Fue aislado por primera vez en 1923 por Magnusson en potros⁶; el primer caso de infección en humanos fue descrito por Golub en 1967⁷. En Chile se publicó el año 2000 el primer caso veterinario de infección por *R. equi*⁸.

La mayoría de los casos publicados se describen en hospederos con inmunodeficiencia celular^{1,9}, en especial pacientes con SIDA, representando a dos tercios de las infecciones descritas¹. También ha sido reportado en pacientes sometidos a trasplantes de órganos, insuficientes renales crónicos, alcohólicos y usuarios de corticosteroides o ciclosporina. En pacientes con SIDA la infección por *R. equi* se presenta en un estadio avanzado de la infección por VIH; de hecho, en un reporte español que incluyó 67 pacientes, el recuento promedio de linfocitos CD4(+) era de 35 cel/mm³⁹. En individuos inmunocompetentes se han reportado a la fecha alrededor de veinticinco casos¹⁰⁻²⁰. La mortalidad asociada a la infección varía según la condición del hospedero, siendo de aproximadamente 11% en inmunocompetentes, 20-25% en pacientes inmunodeprimidos no-VIH y hasta 50-55% en pacientes con SIDA^{20,21}.

Rhodococcus equi se ha logrado recuperar de deposiciones de bovinos, porcinos y equinos. El mecanismo de transmisión sería a través de su inhalación desde la tierra, inoculación en heridas o membranas mucosas, o ingestión de alimentos contaminados^{4,20,21}. Gracias a los ácidos micólicos presentes en su pared logra sobrevivir en el medio intracelular y puede persistir dentro de macrófagos generando así granulomas^{22,23}. Dicha característica sumada a plásmidos intra-

celulares que codifican para factores de virulencia, constituyen su principal mecanismo de patogenicidad^{22,24}.

Considerando su diseminación hematógena, *R. equi* puede infectar a cualquier órgano. El pulmón se afecta con la mayor frecuencia, presentando algún tipo de compromiso en 80-97% de los pacientes inmunodeprimidos^{1,9} y en ~40% en inmunocompetentes²⁰. También existen reporte de endoftalmitis, peritonitis, pericarditis, osteomielitis, abscesos cerebrales y meningitis. En la presentación pulmonar se describe típicamente fiebre de instalación gradual, con días a semanas de duración, malestar generalizado, decaimiento, disnea y tos no productiva; sin embargo, en algunos casos se ha descrito hemoptisis y dolor torácico²¹. En estadios precoces los hallazgos radiográficos corresponden típicamente a infiltrados parenquimatosos, generalmente con consolidación pulmonar en los lóbulos superiores, comportándose como neumonía necrosante. Siguiendo su historia natural dichas consolidaciones se amplían y en el curso de 2 a 4 semanas se transforman en cavernas hidro-aéreas, pudiendo complicarse por abscesos, empiema, efusión pleural o neumotórax espontáneo^{21,25}. Ocasionalmente la presencia de efusión pleural puede ser la manifestación principal²¹.

El diagnóstico de infección por *Rhodococcus equi* requiere de su identificación microbiológica. Las muestras de mayor rendimiento son la expectoración, cepillado bronquial, punción aspirativa trans-torácica y hemocultivos, siendo estos últimos positivos en hasta 50% de las infecciones en pacientes con SIDA^{9,21}. Se sugiere alertar al laboratorio de microbiología la sospecha clínica de infección por *R. equi* ya que, dada sus características morfológicas, puede ser confundido con difteroides contaminantes, *Bacillus* sp, *Mycococcus* sp o *Mycobacterium* sp¹. Dentro de las características microbiológicas que orientan en el diagnóstico presuntivo se cuentan su cambio morfológico en las tinciones de Gram realizados sucesivamente a las 6 y 24 horas de incubación, su capacidad de ácido-resistencia parcial que explica la tinción de Kinyoun positiva por presencia de ácidos micólicos en su pared y finalmente, la coloración coral de las colonias. La identificación definitiva y de especie se realiza mediante pruebas bioquímicas características y la utilización de azúcares.

Rhodococcus equi es generalmente resistente a penicilina G, oxacilina, ampicilina, y cefazolina, y las pocas cepas sensibles a β -lactámicos desarrollan rápidamente resistencia a dichos antimicrobianos¹ por lo que no se recomienda su

uso. La susceptibilidad a clindamicina, ceftriaxona, cotrimoxazol, tetraciclina y cloranfenicol es variable. Estudios *in vitro* han demostrado que la bacteria es usualmente susceptible a vancomicina, amikacina, rifampicina, imipenem, eritromicina, ciprofloxacina y otras fluoroquinolonas, y teicoplanina^{1,9,26}. Algunos estudios han reportado susceptibilidad *in vitro* a ampicilina/sulbactam y amoxicilina/ácido clavulánico²⁷. Nordmann, estudió la susceptibilidad de *R. equi* a antimicrobianos en ratas demostrando que vancomicina, imipenem y rifampicina eran las más efectivas, y que las combinaciones de antimicrobianos más activas incluían vancomicina²⁸. Existen algunos reportes de resistencia a rifampicina²⁹, imipenem³⁰, y vancomicina³¹, por lo que es recomendable realizar estudio de susceptibilidad *in vitro*, a pesar de que no están estandarizados².

La duración del tratamiento antimicrobiano depende del sitio y extensión de la infección y del estado inmunológico del paciente. En pacientes inmunocompetentes con infección local y sin evidencia de compromiso sistémico, el tratamiento antimicrobiano puede ser efectuado por vía oral, en un curso corto, recomendándose combinación de fármacos (preferidos son rifampicina, eritromicina o ciprofloxacina). En pacientes inmunocomprometidos o con infecciones graves se recomienda tratar por un mínimo de dos meses, inicialmente (dos semanas) por vía parenteral y esquemas bi o tri asociados incluyendo vancomicina, imipenem, aminoglucósidos, ciprofloxacina, rifampicina y/o eritromicina, para continuar con fármacos orales y enterar un mínimo de 6 meses de tratamiento si se trata de una infección pulmonar. Durante el tratamiento algunos autores recomiendan realizar cultivos seriados con antibiograma, para vigilar la adquisición de resistencia antimicrobiana³². Debe considerarse el tratamiento quirúrgico para pacientes con infección pulmonar cuando existe cronicidad, falta de respuesta terapéutica o un extenso compromiso pulmonar²⁰. Se recomienda profilaxis secundaria para pacientes que hayan tenido infección del SNC que, luego de completado el tratamiento persistan con inmunosupresión, o en pacientes infectados por VIH que mantengan recuentos recuentos bajos de linfocitos CD4(+)¹.

En resumen, la infección por *R. equi* se presenta principalmente en pacientes inmunocomprometidos. Dado que la incidencia de este tipo de hospederos va en aumento, en especial nuevos casos de SIDA, es esperable que esta infección emergente tenga una frecuencia creciente. *Rhodococcus equi* debe ser sospechado en pacientes inmunocomprometidos de cualquier naturaleza

que presenten una infección respiratoria de curso inhabitual, tal como la descrita en este reporte. Su tratamiento específico debe ser prolongado e idealmente guiado por estudio de susceptibilidad *in vitro*. En nuestro conocimiento este constituye el primer reporte de infección en Chile en pacientes inmunocomprometidos no infectados por VIH, y se suma a los pocos casos reportados en el mundo de infección por *R. equi* en pacientes con inmunosupresión secundaria a tratamiento farmacológico.

Resumen

Rhodococcus equi, es un bacilo grampositivo intracelular que causa infecciones mayoritariamente en pacientes inmunodeprimidos. Reportamos el caso de una mujer de 52 años, en tratamiento de lupus eritematoso sistémico, con historia progresiva de 10 meses de evolución caracterizada por tos, disnea progresiva, expectoración muco-purulenta, ocasionalmente hemoptoica, fiebre intermitente, y pérdida de peso del 10%. Tuvo respuesta parcial a diversos cursos de tratamiento antimicrobiano y el seguimiento radiológico evidenció la aparición de múltiples focos de consolidación bilaterales, algunos de ellos nodulares. El estudio microbiológico de un lavado broncoalveolar y de una biopsia pulmonar percutánea permitió la identificación de *R. equi* y la histología de la biopsia pulmonar fue compatible. Recibió tratamiento antimicrobiano bi-asociado prolongado con buena respuesta clínica y radiológica. Se debe considerar este agente en el estudio de pacientes inmunocomprometidos que cursan con neumonías de evolución prolongada.

Referencias

- 1.- Weinstock D M, Brown A E. *Rhodococcus equi*: an emerging pathogen. Clin Infect Dis 2002; 34: 1379-85.
- 2.- Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement. National Committee for Clinical Laboratory Standard. January 2004. M100-S14. Vol 24 N°1.
- 3.- Brown J M, Mc Neil M M. 2003. *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia*, *Actinomyces*, *Streptomyces*, and other aerobic Actinomycetes. Murray P, Baron E J, Jorgensen J H, Pfaller M A, Tenover F C, Tenover K L. Manual of Clinical Microbiology, Washington DC. p 502-31.
- 4.- Verville T D, Huycke M M, Greenfield R A, Fine D P, Kuhls T L, Slater L N. *Rhodococcus equi* infections of humans. Medicine 1994; 73: 119-32.
- 5.- Lasky J A, Pulkingham N, Powers M A, Durack D T. *Rhodococcus equi* causing human infections. South Med J 1991; 84: 1217-20.
- 6.- Magnusson H. Spezifische infektiöse pneumonie beim fohlen: ein neuer eitererreger beim pferd (in German). Arch Wiss Prakt Tierheilkd 1923; 50: 22-38.
- 7.- Golub B, Falk G, Spink W W. Lung abscesses due to *Corynebacterium equi*: report of the first human infection. Ann Intern Med 1967; 66: 1174-7.
- 8.- Paredes E, Gallego R, Canal A M, Araya O, Chauhan E, Thomas P, et al. Primer caso descrito en Chile de neumonía y colitis por *Rhodococcus equi* en un potrillo. Arch Med Vet 2000; v32 n.1 Valdivia.
- 9.- Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva J L, Galvez J, Leyes M, Valencia M E, et al. Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients: a multicenter study of 67 cases. Chest 2003; 123: 1970-6.
- 10.- Thomsen V F, Henriques U, Magnusson M. *Corynebacterium equi* isolated from a tuberculous lesion in a child with adenitis colli. Dan Med Bull 1968; 15: 135-8.
- 11.- Ebersole L, Paturzo J. Endophthalmitis caused by *Rhodococcus equi* Prescott serotype 4. J Clin Microbiol 1988; 26: 1221-2.
- 12.- Hillman D, Garriston B, Fiscella R. *Rhodococcus equi* endophthalmitis: case report. Arch Ophthalmol 1989; 107: 20.
- 13.- Jones M R, Neale T J, Say P J, Home J G. *Rhodococcus equi*: an emerging opportunistic pathogen? Aust NZ J Med 1989; 19: 103-7.
- 14.- Bouchou K, Cathebras P, Dumollard J M, Poulard G, Michel V, Seguin P, et al. Chronic osteitis due to *Rhodococcus equi* in an immunocompetent patient. Clin Infect Dis 1995; 20: 718-20.
- 15.- Sigler E, Miskin A, Shtlarld M, Berrebi A. Fever of unknown origin and anemia with *Rhodococcus equi* infection in an immunocompetent patient. Am J Med 1998; 104: 510.
- 16.- Corne P, Rajeebally I, Jonquet O. *Rhodococcus equi* brain abscess in an immunocompetent patient. Scand J Infect Dis 2002; 34: 300-2.
- 17.- Nasser A A, Bizri A R. Chronic scalp wound infection due to *Rhodococcus equi* in an immunocompetent patient. J Infect 2001; 42: 67-8.
- 18.- Demarais P L, Kocka F E. *Rhodococcus meningitis* in an immunocompetent host. Clin Infect Dis 1995; 20: 167-9.
- 19.- Perez M T, Bush L M. *Rhodococcus equi* brain infection in an immunocompetent patient: A case report and review of the literature. Infect Dis Clin Pract 2004; 12: 32-7.
- 20.- Kedlaya I, Ing M B, Wong S S. *Rhodococcus equi* infections in immunocompetent hosts: case report and review. Clin Infect Dis 2001; 32: E39-46.
- 21.- Prescott J F. *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 20-34.
- 22.- Meijer W G, Prescott J F. *Rhodococcus equi*. Vet Res 2004; 35: 383-96.
- 23.- Takai S, Sasaki Y, Ikeda T, Uchida Y, Tsubaki S, Sekizaki T. Virulence of *Rhodococcus equi* isolated from patients with and without AIDS. J Clin Microbiol 1994; 32: 457-60.
- 24.- Hondalus M K. Pathogenesis and virulence of *Rhodococcus equi*. Vet Microbiol 1997; 56: 257-68.
- 25.- Muntaner L, Leyes M, Payeras A, Herrera M, Gutiérrez A. Radiologic features of *Rhodococcus equi* pneumonia in AIDS. Eur J Radiol 1997; 24: 66-70.
- 26.- Nordmann P, Ronco E. *In-vitro* antimicrobial susceptibility of *Rhodococcus equi*. J Antimicrob Chemother 1992; 29: 383-93.
- 27.- McNeil M M, BROWN J M. Distribution and antimicrobial susceptibility of *Rhodococcus equi* from clinical specimens. Eur J Epidemiol 1992; 8: 437-43.

- 28.- Nordmann P, Kerestedjian J J, Ronco E. Therapy of *Rhodococcus equi* disseminated infections in nude mice. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1244-8.
- 29.- Asoh N, Watanabe H, Fines-Guyon M, Watanabe K, Oishi K, Kositsakulchai W, et al. Emergence of rifampin-resistant *Rhodococcus equi* with several types of mutations in the *rpoB* gene among AIDS patients in northern Thailand. J Clin Microbiol 2003; 41: 2337-40.
- 30.- Fernández A, Santos J, Sánchez M A, Alfaro C. *Rhodococcus equi* pneumonia in a patient with AIDS. Primary resistance to imipenem. Enferm Infecc Microbiol Clin 1994; 12: 471-2
- 31.- Hsueh P R, Hung C C, Teng L J, Yu M C, Chen Y C, Wang H K, et al. Report of invasive *Rhodococcus equi* infections in Taiwan, with an emphasis on the emergence of multidrug-resistant strains. Clin Infect Dis 1998; 27: 370-5.
- 32.- Linder R. *Rhodococcus equi* and *Arcanobacterium haemolyticum*: two "coryneform" bacteria increasingly recognized as agents of human infection. Emerg Infect Dis 1997; 3: 145-53. Review.

Correspondencia a:
Ricardo Rabagliati Borie
rabagli@med.puc.cl