

HOSPITAL CLINICOQUIRURGICO "MIGUEL ENRIQUEZ"

## Reticuloendoteliosis maligna. Informe de tres casos<sup>40</sup>

Por la Dra.:

MARIA LUISA PEREZ-TERAN<sup>41</sup>

Pérez-Terán, M. L. *Reticuloendoteliosis maligna. Informe de tres casos.* Rev Cub Med 19: 5, 1980.

Se estudian tres casos de pacientes del sexo femenino, de 17, 39 y 59 años de edad respectivamente, de difícil diagnóstico clínico y hemático, que tuvieron en común una evolución rápidamente fatal, con gran toma del estado general, esplenomegalia, sin adenopatía, fiebre alta (38-39 C) y sólo uno de los casos presentó leucocitosis en su evolución: las cifras de leucocitos al comienzo en los tres casos eran normales. El cuadro anatomopatológico estuvo dado por significativa esplenomegalia, ganglios de tamaño normal o ligeramente aumentados de volumen y algunas manifestaciones de hemorragias en forma de petequias. En el estudio microscópico el hallazgo fundamental fue la proliferación generalizada de células histiomonocitarias, con propiedades fagocíticas, que afectan fundamentalmente el bazo, hígado, médula y ganglios linfáticos, además, riñones, pulmones y pequeños vasos de otros órganos. El diagnóstico anatomopatológico es el de reticuloendoteliosis maligna.

El objeto de este trabajo es la presentación de tres casos de reticuloendoteliosis maligna, enfermedad de evolución rápidamente fatal, que plantea algunos diagnósticos diferenciales de importancia. En las últimas décadas ha sido objeto de la atención de los estudiosos de las enfermedades hemáticas. Este estudio constituye un aporte a la casuística de nuestro medio, y una colaboración al estudio de esta enfermedad.

### Historia

La histiocitosis maligna fue descrita como entidad distintiva por *Bodley-Scott* y *Robb-Smith* en 1939<sup>1</sup> con el nombre de reticulosis medular histiocítica. Más tarde *Marshall* en 1954<sup>2</sup> describe ocho casos y expresa que otros autores han descrito casos como enfermedad "atípica de Hodgkin".

*Rappaport*, 1966, y *Bryne* y *Rappaport*, 1971, estudian esta enfermedad.<sup>3,4</sup>

En la literatura cubana existen dos casos informados por el doctor *Rodríguez de la Vega*, en 1962.<sup>5</sup> La Organización Mundial de la Salud en 1976 identifica y define la entidad con el nombre de histiocitosis maligna, diciendo, "es la proliferación neoplásica sistémica, progresiva e invasora de células semejantes a histiocitos de morfología atípica o a otros fagocitos mono-nucleares".<sup>6</sup>

---

40 Trabajo presentado en la III Jornada Interna del Hospital "Miguel Enríquez". Diciembre 1978.

41 Profesora asistente de anatomía patológica de la Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Habana. Especialista de I grado en anatomía patológica. Jefe del servicio de anatomía patológica del hospital "Miguel Enríquez", Ramón Pintó 202, Luyanó. Ciudad de La Habana.

En las primeras fases de la enfermedad las células tienen un aspecto benigno con fagocitosis, que puede ser de eritrocitos, leucocitos, o detritos celulares. Esta proliferación celular que puede predominar en sinusoides afecta médula, bazo, hígado y ganglios linfáticos fundamentalmente; puede mezclarse con células inflamatorias en cantidades variables. Las células reticulares no tienen nunca el aspecto maligno de los reticulosarcomas y tampoco adaptan el aspecto de masa tumoral con cohesión entre sus células, además en la R.E.M. el carácter generalizado de la enfermedad es un hecho distintivo, con una marcada toma del estado general y hepatosplenomegalia y evolución rápidamente fatal. Los ganglios pueden o no estar aumentados de tamaño.<sup>6-7</sup>

A veces aparecen células tumorales en la sangre periférica.

El cuadro clínico típico puede estar dado por fiebre, malestar general, evolución rápida; el fallecimiento ocurre dentro de los seis meses después del inicio de la enfermedad.<sup>7</sup>

Se ha informado que las células que caracterizan el proceso<sup>7,8</sup> pueden encontrarse en asociación con tumores de diferente morfología.

Se plantea diagnóstico diferencial con retículo sarcoma, leucemia monocítica, síndrome de Sezary, reticuloendoteliosis leucémica o leucemia de células peludas ("hairy" leukemia); este diagnóstico diferencial es importante, debido a que es una enfermedad crónica que se beneficia con la esplenectomía y en la cual los citostáticos no mejoran al enfermo.<sup>7,11</sup>

#### *Informe de los casos*

1. E.M.S., del sexo femenino, de 39 años de edad, empleada, con antecedentes de varios ingresos en nuestro centro; el primero ocurrió el 14 de septiembre de 1976; en esta oportunidad fue enviada de consulta externa por presentar hematócrito de 24 Vol. %; presentó

diarreas y fiebre. El segundo ingreso ocurrió el 23 de septiembre de 1976; presentaba marcada astenia y sangramiento vaginal. En esta oportunidad tuvo una estancia de 99 días y se concluye como una metaplasia mieloide agnógena. En el examen físico se observa esplenomegalia moderada y fiebre de 38 a 39 °C.

Se le practicó: leucocitos 6 375; Seg 56%; Mono 1%; Linf 42%; Plaquetas 39 000 xMm; Hb 4,5 g; Hto 13 Vol. %; PFH neg.; Fosfatasa ac. 1,20 U; Bodansky T. de protrombina control 13 pac. 17 seg.; sangramiento 1, coagulación 8; coágulo no retráctil; reticulocitos 2,5%; prueba de Coombs-neg.; LE negativo; P Huck-neg.; CLE neg.; creatinina 0,85. Rx de tórax: cardiomegalia moderada y reforzamiento hilar. Esplenograma: metaplasia mieloide. Medulograma: no se obtiene material. Linfografía compatible con linfoma. Examen óseo negativo. Proteinograma normal.

Mantuvo fiebre y reingresa el 19/1/77 y después el 4/3/77; en estos dos últimos ingresos presentó enterorragia en una ocasión, marcada astenia, fiebre de 38 a 39°C y vómitos. Leucocitos 6500: seg. 83%; Mono 1%; Linf 17%; Hb. é,6 y 9,4 g; Hto. 33 Vol. %; eritro 140 mm; plaquetas 18 000 y 109 000; Reticulocitos 1,5%; sangramiento 1,3 T de Protrombina 15 seg.; coágulo retráctil; líquido cefalorraquídeo negativo.

Constantes corpusculares: CHMC 32%; microcitos 4+ anisocitosis ++; lipocromia -)-++ macrocitos ++; Peikilocitos -f-; fallece el 5/3/77.

2. L.O.F., del sexo femenino, de 59 años de edad, empleada. Ingreso en el hospital el 23/ 3/77, donde fue remitida de otro centro en el cual ingresó el 18/2/77 por astenia, fiebre, dolores abdominales, edema palpebral y pérdida de peso, mucosas pálidas. No adenopatías, no hepatosplenomegalia.

#### *Exámenes de laboratorio*

Leucocitos 10 250; Seg 82%; EO 1%; Linf 17%; Hb 5,6; Hto. 25 Vol. %; eritro 16 mm; plaquetas 90 000; coagulación 10 min.

Sangramiento 3,5; coágulo retráctil; PFH negativo; Timol 4 U.

Evoluciona mal, con gran toma del estado general, y fallece el 29/3/77 en un cuadro de *shock* que se interpretó como un cuadro séptico.

En el hospital donde estuvo ingresada anteriormente se le practicó además: hemocultivos neg.; bilicultivo neg.; esputo BAAR negativo; esputo negativo; coprocultivo neg.; urocultivo neg.; proteínas de Bence J. neg.; conteo de Addis negativo; C.L.E. negativo; gastroquimograma neg.; biopsia de piel y músculo negativo. Rx tórax, estómago y duodeno, colon y examen óseo negativo.

3. B.S.P., del sexo femenino de 17 años de edad, ama de casa. Ingresa 7/6/78 por fiebre, vómitos, dolor abdominal y disuria. Una semana antes comenzó con un cuadro clínico que se interpreta como una pielonefritis, luego astenia, anorexia, pérdida de peso, cefalea y tos con expectoración blanquecina. Presenta palidez cutáneomucosa, matidez en base derecha con murmullo vesicular y vibraciones vocales normales. FC 140/min.

Evolutivamente hepatosplenomegalia y aparece ictero.

Leucocitos 10 500; seg. 87%; otros leucocitos 25 000; seg. 90%; leucocitos 30 000; 1 stab.; Seg. 84; Linfo 15; Fosfatasa ale. 19,6 U. B. Proteínas totales 5,30 g; transaminasa GP 20 U; I Ma. Lagan 1,6 U.

Bilirrubina D 2,40 mg% I 3,4 mg %.

Fallece en paro cardiaco el 15/6/78.

En resumen, en los tres casos aparecen marcada anemia y sólo en el último leucocitosis final de 30 000 con 84 segmentados y 1 stab.

Presentaron ictero final, el segundo y tercer casos.

El segundo caso, que fue el más estudiado, la médula ósea, la punción esplénica, así como la linfografía no fueron diagnósticos.

Las tres pacientes se estudiaron ampliamente en busca de sepsis y los resultados fueron negativos (cuadro).

*Microscópicos*

Desde el punto de vista hístico existe proliferación de células histiomonocitarias, con fagocitosis de eritrocitos, y detritos celulares de

CUADRO				
HALLAZGOS DE NECROPSIAS				
	<i>Bazo</i>	<i>Higado</i>	<i>Ganglios</i>	<i>Otros</i>
1.	400 g	1 380 g	Lig. aumentados de vol.	Esofag. Gastritis Hemorrágica
2.	1 040 g	1 280 g	normal	Caquexia
3.	620 g	2 540 g	normal	Petequias Ictero

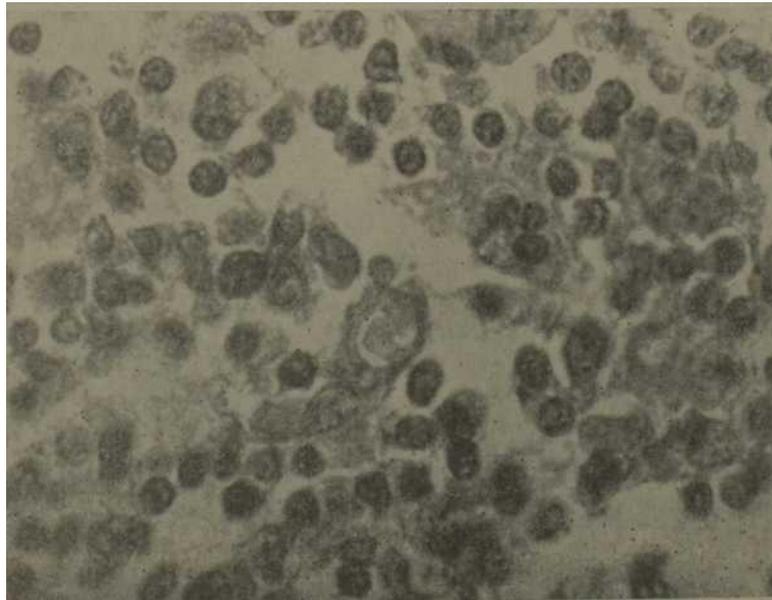


Figura 1. Células mononucleares histiomonocitarias a gran aumento. En el centro eritrofagocitosis.

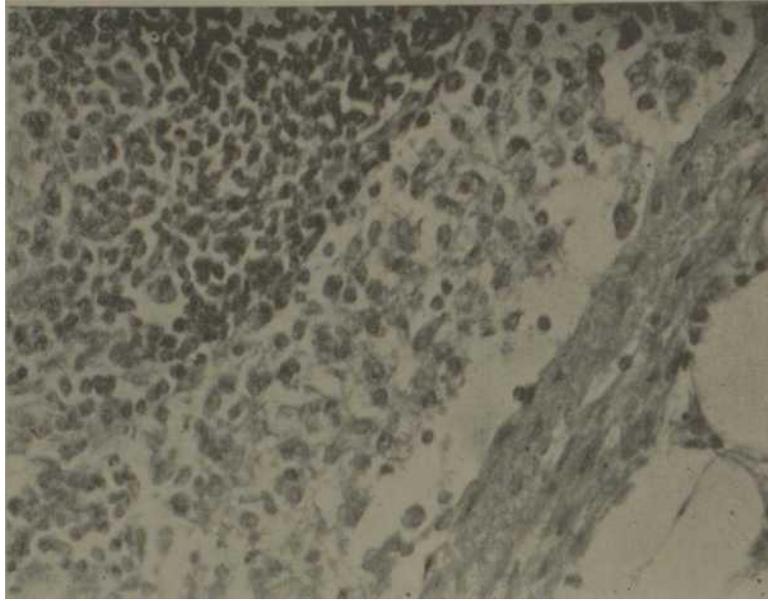


Figura 2. *Ganglio linfático con senos subcapsulares permeables con abundantes células macrofágicas.*

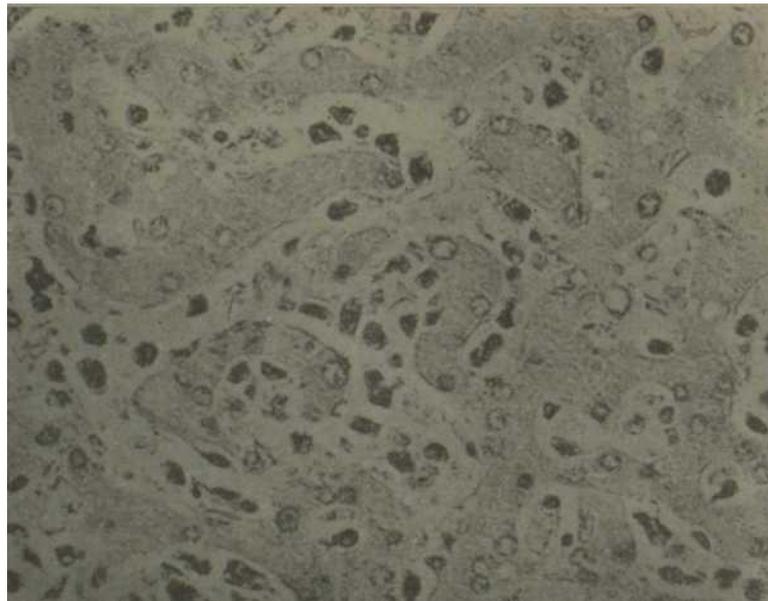


Figura 3. *Higado con abundante contenido de células mononucleares en los sinusoides.*

aspecto benigno (figura 1) con algunas escasas células atípicas, de núcleo y nucléolos prominentes; son muy escasas las mitosis.

El bazo, hígado, médula y ganglios son los órganos más afectados, pero también participan los riñones, pulmones y pequeños vasos de la economía.

Los ganglios linfáticos son pequeños y conservan, aunque sea parcialmente, la arquitectura; los senos subcapsulares están permeables, con abundantes células macrofágicas (figura 2).

El bazo tiene el mismo infiltrado en forma difusa que muestra la mayor alteración en pulpa roja, aunque en el caso No. 3 existe algún infiltrado subcapsular.

El hígado muestra una marcada infiltración de estas células mononucleares en espacios porta, y los capilares sinusoidales tienen un contenido celular (figura 3) abundante.

Por último, decimos que en el infiltrado mononuclear existen algunas escasas células inflamatorias.

El retículo muestra aumento de su trama. No hay fibrosis.

#### CONCLUSIONES

#### SUMMARY

Pérez-Teran, M. L. *Malignant reticuloendotheliosis. A three-case report.* Rev Cub Med 19: 5, 1980.

Three female patients of 17, 39, 59 years of age respectively were studied. Clinical and hematologic diagnosis was difficult. All the patients had a deadly rapidly course, with great prostration, splenomegaly without adenopathies and high fever (38-39°C). Leukocyte counts were normal at the beginning but one patient had leukocytosis in the disease course. Pathologic manifestations included a significant splenomegaly, lymph nodes of normal size or slightly enlarged and some hemorrhagic signs (petechiae). A basic finding in the microscopic study was a generalized proliferation of histiomonocytic cells with phagocytic properties in the liver, spleen, bone marrow, lymph nodes, and also in the kidneys, lungs and small vessels of other viscera. The diagnosis of malignant reticuloendotheliosis was anatomopathologically made.

#### RÉSUMÉ

Pérez-Terén, M. L. *Réticulo-endothéliose maligne. Rapport de trois cas.* Rev Cub Med 19: 5, 1980.

L'étude a porté sur trois patientes du sexe féminin, âgées de 17, 39 et 59 ans respectivement, dont le diagnostic clinique et hématique a été difficile à établir. Elles ont présenté comme caractéristique commune l'évolution rapide vers la mort, avec un mauvais état général, splénomégalie, sans adénopathie, température de 38-39°C; seulement une patiente a présenté leucocytose au cours de l'évolution de la maladie, les chiffres de leucocytes étant au début normaux dans les trois cas. Le tableau anatomo-pathologique était le suivant: splénomégalie marquée, ganglions de taille normale ou légèrement augmentés, et certaines manifestations hémorragiques sous forme de pétéchies. A l'examen microscopique, la trouvaille fondamentale a été la prolifération généralisée de cellules histiomonocytaires, avec des propriétés phagocytaires affectant tout particulièrement la rate, le foie, la moelle, les ganglions lymphatiques, les reins, les poumons et les petits vaisseaux d'autres organes. Le diagnostic anatomo-pathologique est celui de réticulo-endothéliose maligne.

La reticuloendoteliosis maligna es una enfermedad de difícil diagnóstico, dada sus características clínicas y anatomo-patológicas. Debe sospecharse ante cualquier enfermedad febril con gran toma del estado general, esplenomegalia, cifras leucocitarias no elevadas al comienzo de la enfermedad, así como anemia grave.

El bazo, la médula, el hígado y los ganglios linfáticos son los órganos que dan el diagnóstico histico, aunque como se señaló antes, la diferencia entre esta enfermedad y la reticuloendoteliosis leucémica (leucemia de células peludas) es muy difícil, sino imposible, por métodos histicos solamente.

Entendemos que el diagnóstico de la reticuloendoteliosis maligna en vida del paciente es un diagnóstico por exclusión.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Bodley-Scott, R.; A.G.T. Robb-Smith.* Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 2: 194, 1939.
2. *Marshall, A.H.E.* Histiocytic medullary reticulosis. *Pathol Bacteriol* LXXI (6), 1954.
3. *Rappaport, H.* Tumor of hematopoietic system. Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
4. *Bryne, C.; H. Rappaport.* (1971) Malignant histiocytosis and its variants. United States-Japan seminar on malignancy of the hematopoietic system. Nogaya, Japan p.i. Referido: *J Pathol* 122 (9): 1977.
5. *Rodríguez de la Vega, A.* Reticulosis histiomonocitaria, forma pura aleucémica. Revisión de la literatura y presentación de dos casos. *Rev Cub Med* 2: 62, 1962.
6. Tipos histológicos y citológicos de enfermedades neoplásicas de los tejidos hematopoyéticos y linfoides. OMS, Ginebra, 1976.
7. *Marshall, A.H.E.; P.A. Revell.* Malignant histiocytosis with associated reticulum. Celled Sarcoma. *J Pathol* 122 (9): May, 1977.
8. *Macgillivray, J.B.; J.S. Duthie.* Malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis) with spindle cell differentiation and tumor formation. *J Clin Pathol* 30: 120, 1977.
9. *Burke, R. et al.* Leukemic reticuloendotheliosis. *Cancer* 33: 1399, 1974.
10. *Ferrari, G.P.* La reticuloendoteliosis leucémica. *Minerva Med* 68: 1727, 1977.
11. *Katayama, I. et al.* Leukemic reticuloendotheliosis. A clinical pathology study with review of literature. *Am J Med* 57: 115-117, 1974.

Recibido: enero 25, 1978

Aprobado: marzo 28, 1980

*Dra. María Luisa Pérez-Terán*

Hosp. Clínicoquirúrgico "Miguel Enríquez"

Ramón Pintó 202, Luyanó

Ciudad de La Habana.

MODELO DE SOLICITUD DE SUSCRIPCION. (LLENAR CON LETRA DE MOLDE)

SOLICITUD DE SUSCRIPCION

Primer apellido: \_\_\_\_\_ Segundo apellido: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

Dirección - Calle: \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_ Apto. \_\_\_\_\_

entre \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_

Reparto: \_\_\_\_\_ Municipio: \_\_\_\_\_

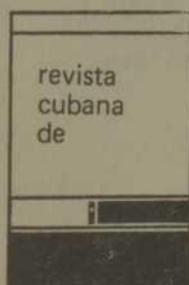
Ciudad: \_\_\_\_\_ Provincia: \_\_\_\_\_

Presta servicios en: \_\_\_\_\_

Especialidad: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Año de suscripción anterior \_\_\_\_\_ Solicitud para el año \_\_\_\_\_

Toda la correspondencia debe dirigirse al Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, Calle 23 No. 177 e/ N y O, La Rampa, Vedado, Apartado No. 6520. Teléfono 32-5556, Ciudad de La Habana, Cuba.



- CIRUGIA
- FARMACIA
- ADMINISTRACION DE SALUD
- MEDICINA
- ESTOMATOLOGIA
- MEDICINA TROPICAL
- HIGIENE Y EPIDEMIOLOGIA
- OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
- PEDIATRIA

SUSCRIPCION NACIONAL

Nombre de las especialidades	Nros. por año	Precio sus-cripción			Importe
		1 año	2 años	3 años	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Revista Cubana de Cirugía	6	\$6.00	\$12.00	\$18.00	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Revista Cubana de Administración de Salud	4	4.00	8.00	12.00	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Revista Cubana de Estomatología	3	3.00	6.00	9.00	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Revista Cubana de Higiene y Epidemiología	4	4.00	8.00	12.00	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Revista Cubana de Farmacia	3	3.00	6.00	9.00	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Revista Cubana de Medicina	6	6.00	12.00	18.00	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Revista Cubana de Medicina Tropical	3	3.00	6.00	9.00	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología	4	4.00	8.00	12.00	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Revista Cubana de Pediatría	6	6.00	12.00	18.00	

Indique su suscripción al lado de cada especialidad: Por un año  Por dos años    
 Por tres años

## REQUEST FOR SUSSCRIPTION

	Year
Name	Specialty
Address	Phone
City	Zip Code

Note: You may also request any separate number.



- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● CIRUGIA</li> <li>● ADMINISTRACION DE SALUD</li> <li>● ESTOMATOLOGIA</li> <li>● HIGIENE Y EPIDEMIOLOGIA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● FARMACIA</li> <li>● MEDICINA</li> <li>● MEDICINA TROPICAL</li> <li>● OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA</li> <li>● PEDIATRIA</li> </ul> |
|--|---|

### AIR MAIL

SPECIALTY	Annual numbers	North America (\$)	South America (\$)	Europe and other countries (\$)
Revista Cubana de Cirugía	6	17.00	19.00	27.00
Revista Cubana de Administración de Salud	4	14.00	15.00	20.00
Revista Cubana de Estomatología	3	12.00	13.00	15.00
Revista Cubana de Higiene y Epidemiología	4	14.00	15.00	20.00
Revista Cubana de Farmacia	3	10.00	11.00	12.00
Revista Cubana de Medicina	6	17.00	18.00	27.00
Revista Cubana de Medicina Tropical	3	12.00	13.00	15.00
Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología	4	14.00	15.00	20.00
Revista Cubana de Pediatría	6	17.00	18.00	27.00

Address subscription requests to: Cuban Publications, Foreign Trade Publishing Enterprise, O'Reilly No. 407, P.O. Box No. 605, City of Havana, Cuba.

## INSTRUCCIONES AL AUTOR

Para una mayor calidad en el trabajo y rapidez el procesamiento tipográfico los autores considerarán, al presentar sus manuscritos, los siguientes aspectos: institución, título, autor (o autores), introducción, material y método, resultados, discusión o comentario, conclusiones, resumen y bibliografía; al final de su trabajo debe anotar la dirección a la cual usted desea recibir la correspondencia relacionada con su trabajo publicado.

### REDACCION

El trabajo se presentará mecanografiado a dos espacios, en cuartillas de papel "bond" o "remibond" de 21 Vi x 33 cm. Cada línea contará, de margen a margen, con 60 golpes de máquina dados con el espaciador. El total de renglones por cuartilla será de 28 a 30. Al final de cada línea se evitará mecanografiar guiones innecesarios que provocan trastornos durante el proceso de linotipia.

Los originales se entregarán sin tachaduras ni arreglos manuscritos con lápiz o tinta. Cualquier modificación o nuevo texto que se desee agregar al trabajo, implicará rehacer la cuartilla; no presillarlos ni adherirlos con goma a la misma. Al principio de párrafo, éste deberá comenzar con dos golpes de máquina o espacios más adentro.

### INSTITUCION

En el extremo superior de la cuartilla inicial se consignará el nombre de la institución donde se realizó el trabajo. TITULO

Será lo más breve y conciso posible, sin que por ello deje de reflejar la esencia del contenido científico del trabajo. Si la necesidad obligara a un título extenso, éste se dividirá en un enunciado y un subtítulo.

### AUTORES

Comprenderá a todos aquellos que participaron activamente en el trabajo, siguiendo un orden jerárquico de acuerdo con su aporte a la realización del mismo. El autor, o autores, deberá consignar al pie de la primera página del trabajo, los siguientes datos: a) cargo principal que ostenta; b) institución donde presta servicio y c) dirección de la misma. En cada trabajo sólo podrán aparecer los nombres del autor y de 5 colaboradores.

### RESUMEN

Debe ser una exposición breve y concreta de la parte fundamental del trabajo incluyendo los datos más significativos. BIBLIOGRAFIA

Las referencias bibliográficas, al final del trabajo, se ordenarán según hayan sido acotados en el texto, que será por orden de aparición, en el cual se señalará, entre paréntesis, el número correspondiente a cada cita. No se aceptarán bibliografías con más de 30 citas. La cita bibliográfica de artículos de revistas, se conformará así: apellidos e iniciales del autor (a), título del artículo citado, nombre de la revista (abreviatura oficial), volumen, primera página y año de la publicación.

### HASTA DOS AUTORES

*Davis, S. L. Sperling.* Obstruction of the intestine. Arch Surg 99: 424, 1970.

### TRES O MAS AUTORES

*García Méndez, S. y otros.* Manifestaciones torácicas del mieloma múltiple. Neurnol Cir Tórax 38: 69, 1969.

La cita bibliográfica de libros se confeccionará así: autor, título, número de volumen y edición (cuando corresponda); además la página de referencia, nombre de la editorial, ciudad y año:

*Markowitz, J.* Experimental Surgery, II ed., p. 851. The Williams and Wilkison. Co. Baltimore. 1954.

### ILUSTRACIONES

#### a) Fotografías

Se presentarán en papel de brillo que garantice una buena reproducción, teniendo suficiente nitidez y contraste. Su tamaño máximo será de 6 pulgadas de ancho, en gráficos (debe traer encabezamiento breve y su explicación dentro del texto) y las figuras tendrán un tamaño de 3"x4" pulgadas de ancho, debiendo presentar las mismas en un sobre identificado con el título del trabajo. En el dorso de cada ilustración se señalará con una flecha en el borde superior de la misma, su posición correcta, y además el número de la figura a que corresponda; los pies de grabados se mecanografiarán en página aparte en orden consecutivo.

#### b) Otras ilustraciones

Los gráficos y dibujos se confeccionarán hasta un tamaño de 6 pulgadas de ancho con tinta china, en cartulina blanca o papel vegetal.

Cada dibujo o gráfico se presentará por separado incluyendo las leyendas correspondientes.

Los cuadros estadísticos se mecanografiarán y numerarán, en su parte superior, con números romanos de acuerdo con el orden en que se citan en el texto.

El lugar que las ilustraciones (fotografías, gráficos, cuadros estadísticos, etc.) ocuparán en el texto, se señalará al margen derecho de la cuartilla correspondiente. Se evitará dejar en el texto innecesarios espacios en blanco, ni se adherirán al mismo con goma u otra materia. Las ilustraciones no excederán de 10 en total para cada trabajo.

### SEPARATAS

El total de separatas no excederá de 30, por lo que sólo las recibirá el autor cuyo nombre aparezca primero.

Los autores del interior de la República deben entregar sus trabajos al Centro Provincial de Información de su respectiva provincia, donde se revisará, y si cumple los requisitos de presentación exigidos, éste los remitirá al Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, calle 23 No. 177, Vedado, Ciudad de La Habana.

Los autores de Ciudad de La Habana podrán entregar sus trabajos directamente al Centro Nacional de información.

\*\*\*\* Profesor titular de farmacología del ISCMH. Jefe del Departamento de farmacología clínica del hospital "Gral. Calixto García" Facultad No. 1.