

REVISTA

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 34

OCTUBRE - DICIEMBRE DE 1966

4

Director: RAFAEL CASAS MORALES, Decano de la Facultad.

Jefe de Redacción: Andrés Soriano Lleras.

COMITE EDITORIAL

Luis Guillermo Forero Nogués, Andrés Soriano Lleras, Alberto Alborno Plata, Ernesto Andrade Valderrama, Enrique Núñez Olarte, Carlo Federici Casa, Ernesto Osorno Mesa, Januario Galindo, Guillermo León Restrepo Isaza, Humberto Roselli.

Dirección: Facultad de Medicina. Ciudad Universitaria. Bogotá. Apartado Nacional Nº 400.
Tarifa postal reducida. Licencia número 238 del Ministerio de Comunicaciones.

CONTENIDO

Micosis del sistema nervioso central, por Carlos E. Peña	107
Blastomicosis suramericana, por Carlos E. Peña y Alfonso Méndez Lemaitre	123
Preparación de intermediarios para la síntesis de hidroxifenil N-metil serinas, por José Perea-Sasiain	135
Experiencia clínica: Kanamicina a dosis bajas en infecciones del tracto urinario, por Hernando Rocha Posada, Jaime Saravia, Milton Argüello y Carlos E. Cortés B.	143
Uso del cloranfenicol en infecciones del tracto urinario, por Hernando Rocha Posada	149
Estudio sobre tumores melanóticos del jámster sirio. I. Anotaciones sobre una cría pequeña de jámsteres dorados (<i>Mesocricetus auratus</i>), por José Perea-Sasiain	157
II. Efecto de la edad del jámster dorado (<i>Mesocricetus auratus</i>) sobre la inducción de tumores melanóticos por el 9,10 dimetilbenzantraceno	161
III. Influencia de la castración sobre la inducción de tumores melanóticos por el 9,10 dimetilbenzantraceno en el jámster dorado (<i>Mesocricetus auratus</i>)	165

REVISTA

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 34

OCTUBRE - DICIEMBRE DE 1966

4

MICOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ESTUDIO CLINICO-PATOLOGICO DE DIEZ CASOS

Por

*Carlos E. Peña **

Uno de los campos de la patología en que más se refleja la influencia de la distribución geográfica sobre un grupo de entidades, es la micología. Greenfield (12), en su texto de Neuropatología, discute las siguientes micosis: criptococosis, coccidioidomicosis, blastomicosis norteamericana, histoplasmosis y mucormicosis. Nuestra serie incluye, por el contrario, ejemplos de criptococosis, de blastomicosis suramericana, de aspergilosis y de mucormicosis.

MATERIAL

Nueve casos, que incluyen ejemplos de criptococosis, de blastomicosis

suramericana y de aspergilosis, fueron encontrados en una revisión de 162 pacientes con micosis profundas, observados en el Hospital de San Juan de Dios y en el Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá), en el período de 11 años comprendido entre 1954 y 1964. Un caso de mucormicosis, procedente del Hospital Infantil del Norte, fue gentilmente cedido por el doctor José A. Dorado. En todos los casos se practicó autopsia. Se hicieron cortes por inclusión en parafina, coloraciones de hematoxilina-eosina y, selectivamente, coloraciones de Gridley o de P. A. S., de mucicarmín y de Grocott. La historia clínica fue revisada en todos los pacientes. En varios, se hicieron estudios micológicos complementarios (examen directo y cultivo).

* Director del Departamento de Patología del Hospital San Vicente de Paúl, Palmira, Valle.

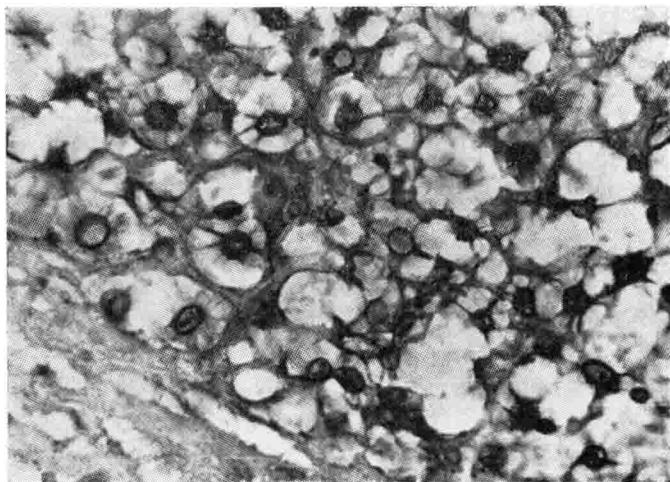


Fig. 1. Criptococosis cerebral. Se observan numerosos hongos con cápsula esteliforme. En la esquina inferior izquierda se puede reconocer tejido cerebral, sin reacción inflamatoria. P.A.S. x 450.

Los casos están distribuidos de la siguiente manera:

	Casos
Criptococosis	5
Blastomicosis suramericana	3
Aspergilosis	1
Mucormicosis	1

CRIPTOCOCOSIS

En nuestra serie de 162 casos de micosis profundas figuran 5 casos de criptococosis, todos ellos con invasión del sistema nervioso central. Los datos pertinentes se resumen en la tabla N° 1. Cuatro eran del sexo masculino y uno del sexo femenino, con edades que oscilaban entre los 22 y los 64 años. Los síntomas eran muy variables, e incluyeron cuadros clínicos de meningitis, de gran mal epiléptico, de parálisis pseudobulbar y de hipertensión endocraneana. El tiempo de evolución varió entre 11 días y 12 años. La duración más corta correspondió a una mujer embarazada (caso N° 1),

que presentó un cuadro clínico de sepsis severa seguida de paraplejía, muerte fetal, desaparición de todos los reflejos y coma (caso informado por Lichtenberger y Fajardo, 18). En el caso de más larga evolución, los primeros síntomas, de tipo meníngeo, fueron seguidos sucesivamente por gran mal epiléptico, hemiplejía, amnesia y automatismo, para terminar con alteraciones de tipo pseudobulbar, cuadriparesia, estupor y caquexia. Los otros casos presentaron signos de meningitis, de hipertensión endocraneana, pérdida de la memoria, parálisis de pares craneanos y, ocasionalmente, fiebre.

En general el líquido cefalorraquídeo mostró alteraciones muy constantes: aumento marcado de las proteínas (hasta 310 mg. por ciento); aumento moderado de las células (hasta 255/mm³), con predominio linfocítico (80 por ciento). La glucosa era baja (10 mg/ml.). La reacción de Pandy era fuertemente positiva y las reacciones de floculación mostra-

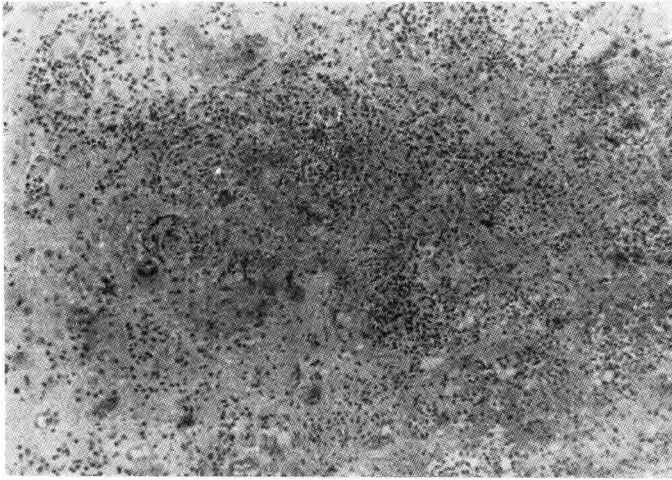


Fig. 2. Blastomycosis suramericana en la corteza cerebral. Se observa un infiltrado denso constituido por leucocitos y por algunas células gigantes. Hay numerosos *Paracoccidioides*. En la parte izquierda de la fotografía, se reconoce tejido cerebral mejor preservado, pero con gliosis. H. & E. x 100.

ron precipitación marcada en los tubos iniciales y en los finales. La principal causa de muerte fue la invasión del sistema nervioso central por el proceso micótico, el cual se acompañó de bronconeumonía terminal en tres casos.

Desde el punto de vista anatómico-patológico, las lesiones fueron meningoencefálicas en dos casos y meningoependimarias en tres. No se encontraron lesiones exclusivamente meníngeas. La reacción era, en general, más marcada en la base del cerebro, donde se observaba el exudado gelatinoso característico. Las lesiones ependimarias consistían en ependimitis granulosa acompañada de exudado. Las lesiones intra-cerebrales consistían en pequeños quistes redondeados, de apariencia mucóide, localizados en los núcleos grises de la base o en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. En un caso había múltiples infartos cerebrales, posiblemente debidos a arteritis con trombosis.

Otros órganos afectados fueron los riñones (un caso) y los pulmones (un caso), encontrándose en ellos escasos nódulos de apariencia gelatinosa.

Al estudio microscópico, las lesiones presentaban muy poca o ninguna reacción inflamatoria y tenían la apariencia de quistes con numerosos hongos levaduriformes en su interior. Las coloraciones de mucí-carmin y de PAS mostraban cápsulas esteliformes. Ocasionalmente se observaba gemación simple.

En otras lesiones la reacción inflamatoria era más marcada y consistía en infiltración linfocitaria en forma de manguitos perivasculares, y en la presencia de células gigantes y de granulomas histiocíticos.

BLASTOMICOSIS SURAMERICANA

De 72 casos clínicos con blastomycosis suramericana, en 14 se practicó autopsia. En 3 de éstos se encontró compromiso del sistema nervioso central.

Caso N° 1.

Hombre de 35 años de edad, que consultó por cefalea de tres meses de evolución. Durante este mismo período, aparecieron vértigos, disminución de la agudeza visual por el ojo izquierdo, diplopia transitoria, tinitus, adormecimiento de la mitad izquierda de la cara y de la mitad derecha del cuerpo y obnubilación.

Examen neurológico. Pares craneanos. II: disminución de la agudeza visual por el ojo izquierdo; ligero edema papilar. III, IV y VI: paresia del recto externo izquierdo. V: abolición de la sensibilidad táctil en la piel de la frente y en la mejilla izquierda; reflejo corneano izquierdo abolido. VII: paresia facial izquierda. VIII: audición normal; nistagmus oscilatorio derecho horizontal. IX: reflejo faríngeo abolido. Demás pares craneanos normales. Reflejos cutáneos abdominales abolidos; rotulianos exaltados, especialmente en el lado izquierdo. Ligera disartria. Aparato respiratorio: disminución del murmullo vesicular en los vértices. Resto del examen negativo. El paciente murió aproximadamente 4 meses después de comenzada la enfermedad.

Resumen de autopsia. (Protocolo A 109-59). Se hallaron lesiones blastomicroóticas en el encéfalo y en los pulmones. El encéfalo pesó 1.475 gm. y mostraba signos de hipertensión endocraneana consistentes en aplanamiento de las circunvoluciones y en marcada herniación de las amígdalas cerebelosas. Las leptomeninges eran transparentes. La parte lateral izquierda de la protuberancia y los pedúnculos cerebelosos medio e inferior izquierdos se encontraban ensanchados. Al corte se encontró, en el pedúnculo cerebeloso medio izquierdo, una masa necrótica, bien delimitada, de 3.2 cm. de diámetro, que invadía la parte vecina de la protuberancia, a nivel de la salida del trigémino.

El compromiso pulmonar era moderado y sólo se observaron pequeños nódulos caseificados con abundantes hongos en ambos lóbulos inferiores.

Caso N° 2.

Hombre de 40 años que consultó por parálisis facial derecha y diarrea, de dos meses de evolución. Había también disminución de la agudeza visual por el ojo derecho, disminución de la agudeza auditiva por el oído derecho y trastornos del equilibrio, con tendencia a caer hacia el lado derecho.

Examen neurológico. Pares craneanos. I: normal. II: agudeza visual y fondo de ojo normales en el lado izquierdo; reflejo fotomotor presente, pupilas simétricas. El lado derecho no se pudo explorar por existir ulceración de la córnea. III, IV y VI: estrabismo convergente derecho; paresia del recto interno izquierdo. V: normal. VII: parálisis periférica derecha. VIII: disminución de la agudeza auditiva por el oído derecho; no había sordera de conducción. IX y X: velo del paladar descendido en su mitad derecha; abolición del reflejo nauseoso del mismo lado. XI: normal. XII: ligera desviación de la lengua hacia la derecha. Motilidad, tono muscular, sensibilidad y reflejos osteotendinosos y cutáneos normales. No había signos meníngeos. El paciente no podía mantenerse en pie y tendía a caer hacia la derecha. Líquido cefalorraquídeo: proteínas, 56.8 mg. Glucosa, 72 mg. Células, 0. Esputo negativo para hongos. Radiografía de tórax: proceso neumónico basal más acentuado hacia los hilos. Electroencefalograma: lesión expansiva de fosa posterior. Neumoencefalograma: falta de llenamiento de los ventrículos. Mielografía: retención del medio a nivel de la protuberancia.

Durante su permanencia en el hospital, el cuadro neurológico empeoró notoriamente. Al 7° día apareció hiperalgia cutánea de la mitad dere-

cha del cuerpo y de la cara. Al 16° día la pupila derecha era midriática, sin reacción a la luz, pero con reflejo consensual; había hemiparesia izquierda. Al 24° día, una arteriografía subclavia reveló adelgazamiento de la arteria vertebral al entrar al agujero occipital, pero no se visualizó la arteria basilar. El enfermo murió al 30° día de hospitalización, aproximadamente tres meses después de iniciada la sintomatología neurológica. La impresión clínica fue de un síndrome del ángulo ponto-cerebeloso derecho, por absceso, neoplasia o tuberculosis.

Resumen de autopsia. (Protocolo A 201-64). Se encontró una blastomycosis suramericana con compromiso de encéfalo, pulmones, ganglios linfáticos mediastinales y glándula suprarrenal izquierda. Los pulmones mostraron múltiples focos necróticos, pero su compromiso era moderado. Microscópicamente en todos estos órganos se encontraron los granulomas característicos, con abundantes *paracoccidioides*, ocasionalmente con gemación múltiple.

El encéfalo pesó 1.350 gm. Exteriormente había aplanamiento de las circunvoluciones con mínima herniación de las amígdalas cerebelosas. La protuberancia estaba aumentada de tamaño en forma simétrica; el tercio superior del bulbo también se encontraba deformado. Al corte se observó que dicho aumento de tamaño se debía a la presencia, en la parte ventral de la protuberancia, de un nódulo ovalado, bien delimitado, necrótico, que medía 5 cm. en sentido céfalo-caudal, por 2.8 cm. en sentido transversal. Los pedúnculos cerebelosos medio e inferior del lado derecho se encontraban afectados por la misma lesión, a la vez que el tercio superior del bulbo raquídeo. El cerebelo contenía dos nódulos semejantes, uno en la substancia blanca del hemisferio derecho y otro en la parte lateral del hemisferio

izquierdo; el mayor de ellos medía 1.3 cm. El cerebro mostraba también dos lesiones: una situada en el tálamo derecho, que medía 1.5 cm., y la otra en la corteza del lóbulo frontal derecho, que medía 0.6 cm. de diámetro.

Caso N° 3.

Hombre de 41 años de edad, que tras una exodoncia presentó lesiones ulcerativas de la mucosa oral y de la lengua, seguidas de tos con expectoración hemoptoica.

Examen físico. Encías, lengua, vértigo de la boca y paladar presentaban extensa ulceración. Había microadenopatía cervical y fiebre. El murmullo vesicular se encontraba disminuido. El examen neurológico era normal. Radiografía de tórax: gran destrucción del parénquima pulmonar por proceso nodular, fibrótico y cavitario. El paciente murió con un cuadro de insuficiencia respiratoria, a los 7 meses de iniciada la enfermedad.

Resumen de autopsia. (Protocolo A 217-58). Se encontraron lesiones granulomatosas en el sistema nervioso central, mucosa oral y faríngea, ganglios linfáticos mediastinales, pulmones y glándulas suprarrenales. Microscópicamente se observaron abundantes *paracoccidioides* en todos los órganos mencionados con excepción del encéfalo. Este era simétrico y sin cambios exteriores. Al corte se encontraron dos nódulos caseosos; uno medía 1 cm. de diámetro y se hallaba en la parte anterior del núcleo lenticular izquierdo; el otro estaba localizado en la parte anterior del vermis del cerebelo y medía 0.7 cm.

Descripción microscópica de las lesiones cerebrales. Esta descripción es válida para los tres casos, aclarando que en el encéfalo del caso N° 3 no se observaron hongos. Microscópicamente las lesiones estaban caracterizadas por una extensa zona de caseifi-

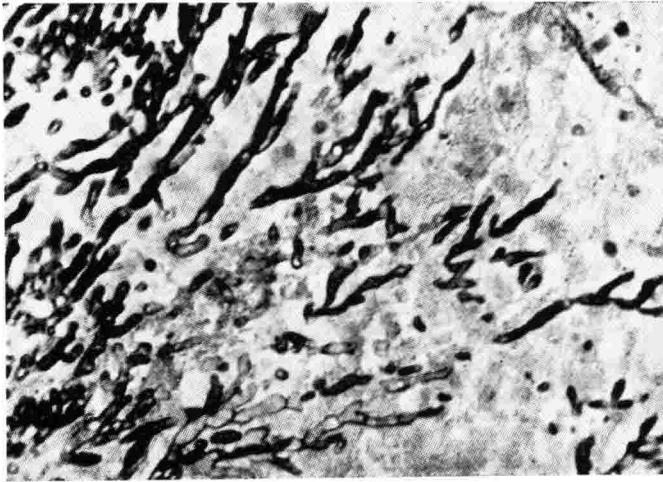


Fig. 3. Aspergilosis pulmonar. Se observan hifas paralelas con ramificación dicotómica sucesiva. Grocott. x 450.

cación central, alrededor de la cual se disponían en forma concéntrica: a) una zona de infiltración por linfocitos, plasmocitos, polimorfonucleares, células gigantes y células epiteloides. Los hongos, con la morfología característica del *paracoccidioides brasiliensis* (cápsula birrefringente de doble contorno, gemación simple o múltiple, diámetro aproximado entre 5 y 30 micras), se encontraban principalmente en esta zona, en muy abundante cantidad, ya sea intra o extracelularmente. En esta región se observaba además fibrosis de intensidad variable, sin que los haces colágenos se condensaran lo suficiente para formar una cápsula bien definida; b) una zona de vacuolización del tejido nervioso, probablemente debida a edema; c) una zona de gliosis en la que eran especialmente visibles numerosos astrocitos protoplasmáticos. En el tejido nervioso adyacente y en las meninges se observaba ocasionalmente infiltración linfocitaria en forma de manguitos perivasculares.

ASPERGILOSIS

Nuestro único caso de aspergilosis es el de un hombre de 19 años, que murió 20 días después de haber ingerido una cantidad desconocida de fósforo blanco. La lesión hepática dominó el cuadro clínico, el cual estuvo caracterizado por ictericia severa, excitación, obnubilación y finalmente coma hepático, aunque en ningún momento aparecieron signos de localización. El paciente fue tratado con tetraciclina y esteroides.

A la autopsia (Protocolo A 18-64) se observó una moderada opacidad de las leptomeninges cerebrales, de predominio basal. Microscópicamente existía una moderada inflamación meníngea, de tipo agudo. Algunos vasos sanguíneos contenían hifas y presentaban trombosis, produciendo infartos del parénquima subyacente. Además había lesiones necróticas, con presencia de hifas septadas y ramificadas dicotómicamente, en los pulmones, en el hígado y en los riñones. El ojo de-

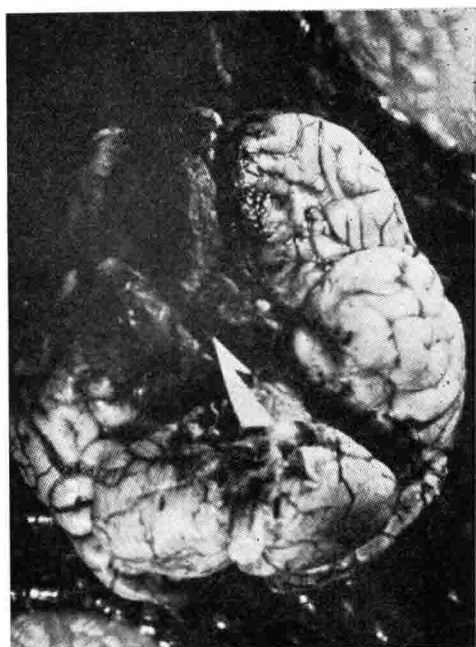


Fig. 4. Mucormicosis cerebral. El lóbulo temporal y la porción orbitaria del lóbulo frontal izquierdos presentan hemorragia.

recho dejaba ver moderada inflamación localizada especialmente entre la retina y la coroides, también con presencia de numerosas hifas.

MUCORMICOSIS

Nuestro único caso de mucormicosis ha sido objeto de una comunicación previa (26). Se trata de un ejemplo del síndrome oftalmo-encefálico, en un niño de 5 meses de edad que ingresó al hospital por presentar tos, fiebre, diarrea, vómito y epistaxis, de 15 días de evolución.

Examen físico. Signos de deshidratación grado II. Tiraje intercostal, respiración ruda y estertores broncoalveolares en las bases pulmonares. Hepatomegalia (borde hepático a 5 cm. del borde costal). Edema de los miem-

bros inferiores. La impresión clínica era de bronconeumonía y de acidosis metabólica. En los primeros días el paciente recibió clortetraciclina y fue hidratado. Al día siguiente de su ingreso apareció edema palpebral derecho acompañado de ligero exoftalmos y midriasis de este mismo lado, miosis izquierda, acentuada rigidez de la nuca y signos de Kernig y de Brudzinski; se pensó entonces en una trombosis del seno cavernoso derecho y se agregó penicilina (2 millones de unidades cada 4 horas), y anticoagulantes. Al tercer día de hospitalización aparecieron convulsiones y el paciente se encontraba estuporoso, con ausencia del reflejo fotomotor derecho y nistagmus horizontal izquierdo. Al cuarto día se observó rigidez del miembro inferior izquierdo y tenden-



Fig. 5. Mucormicosis cerebral. Se observan varias hifas irregulares, no tabicadas, en medio del tejido cerebral necrótico. H. & E. x 450.

cia a convulsiones de la mitad izquierda del cuerpo. Al quinto día aparecieron equimosis en el párpado y en la región periorbitaria derechos, y el paciente falleció. El poder de combinación de CO_2 (suero) era de 20 mEq/l. El líquido cefalorraquídeo, examinado un día después del ingreso, era xantocrómico, y contenía 10 células /ml. Las proteínas eran de 77, la glucosa de 120 y los cloruros de 879 mg. por 100 cc.

A la autopsia (Protocolo A 360-62) se observó edema de los párpados, especialmente al lado derecho, y una extensa mancha rojiza que abarcaba la piel de las regiones frontal, palpebral y nasal derechas.

El cerebro al ser observado por la base, mostraba un área hemorrágica

que medía 5 cm. en sentido ántero-posterior y que comprometía la porción orbitaria del lóbulo frontal derecho y la punta del lóbulo temporal del mismo lado. La superficie de corte mostraba que la hemorragia comprometía tanto la corteza como la sustancia blanca subyacente. Microscópicamente el lóbulo frontal derecho mostró numerosas áreas confluentes de hemorragia reciente, acompañadas de ocasionales focos de necrosis del tejido nervioso, con infiltración polinuclear. Numerosas hifas basofílicas ramificadas, no tabicadas, que tomaban selectivamente las coloraciones de Gomori y de P.A.S. y con una anchura máxima de unas 20 micras, estaban presentes en el tejido nervioso cerebral y dentro de vasos sanguíneos cerebra-

les y meníngeos; algunos de estos se encontraban trombosados. La parte inicial de la arteria cerebral media derecha, el seno petroso superior derecho y la parte vecina del seno cavernoso derecho, estaban ocluidos por trombos blandos y poco adherentes, que microscópicamente contenían hifas semejantes. Cortes del ojo derecho mostraban invasión de la coroides, de la esclerótica y del tejido celular periorbital por una moderada cantidad de hifas del mismo tipo, con mínima reacción inflamatoria. Los demás órganos no presentaban alteraciones.

DISCUSION

Cada una de las micosis será discutida por separado, ya que los mecanismos patogénicos son marcadamente diferentes en cada una de ellas. En realidad, la invasión del sistema nervioso central por este grupo de enfermedades parece poseer pocos rasgos comunes. Uno de ellos es, sin embargo, la manifiesta gravedad de esta complicación. El punto de partida, v. gr. los pulmones, sería común para la criptococosis, para la blastomicosis suramericana y para la aspergilosis, por lo menos en la mayoría de los casos. Por el contrario, la invasión de los agentes de la mucormicosis se hace preferencialmente por contigüidad a lo largo de vasos sanguíneos. Este punto será discutido más adelante.

CRIPTOCOCOSIS

Según Alajouanine y Grasset (1), la invasión del sistema nervioso central puede manifestarse de dos maneras: a) una forma difusa meningo-encefálica; y b) una forma focal. En la mayoría de los casos, la enfermedad adopta la forma de una meningo-encefalitis subaguda. Los signos meníngeos son los más constantes y pueden

acompañarse de alteraciones motoras o sensoriales, epilepsia, alteraciones de los reflejos osteotendinosos, parálisis de pares craneanos, signos de hipertensión endocraneana y alteraciones del estado general (fiebre, enflaquecimiento). Las formas focales de la enfermedad son más raras y representan menos de un 10 por ciento de todos los casos (1). Estas corresponden a granulomas o a quistes, los cuales pueden localizarse en los hemisferios cerebrales, en el cerebelo, o en la médula espinal. Los síntomas dependerán de la localización.

En general, la evolución de la enfermedad es rápida y progresiva. Ocasionalmente la duración total puede ser muy larga, presentándose períodos de remisión espontánea. Beeson (5) ha observado un caso de casi 16 años de duración. Muy raramente se han encontrado granulomas criptocócicos cerebrales que no producían síntomas (31).

Patogenia. El hallazgo ocasional de *Criptococcus* en nódulos solitarios del pulmón, en pacientes sin enfermedad progresiva, y la demostración de lesiones pulmonares en pacientes con criptococosis meníngea, sugieren la posibilidad de que la criptococosis comience como una enfermedad pulmonar (9).

Emmons (8) ha notado la alta incidencia de *C. neoformans* en las deposiciones de las palomas (*Columba livia*), las cuales, según Emmons et al. (9), constituyen posiblemente la fuente más importante de contagio humano. Los mismos autores piensan que esta micosis, en lugar de ser una enfermedad uniformemente fatal, podría ser una enfermedad pulmonar transitoria que eventualmente se diseminaría al sistema nervioso central y a las vísceras abdominales. Sin embargo, todavía no se conoce la existencia de una forma subclínica frecuente (9).

BLASTOMICOSIS SURAMERICANA

El primer caso de blastomycosis suramericana, con lesiones en el sistema nervioso central fue observado por Maffei (21). Se trataba de un paciente con lesiones meníngeas, especialmente de la base del cerebro.

Raphael y Pereira (27), revisando la literatura existente hasta abril de 1962, encontraron 27 casos de blastomycosis con invasión del sistema nervioso central, algunos de los cuales no tenían suficiente documentación (7, 10, 16). A su vez, presentaron un caso caracterizado por convulsiones jacksonianas del lado izquierdo del cuerpo y hemiparesia del mismo lado. La lesión cerebral fue extirpada y se observó que contenía abundantes *paracoccidioides*.

La sintomatología de la blastomycosis suramericana con lesiones en el sistema nervioso central es muy variada. Parece existir, al menos en los casos publicados, un predominio de la forma pseudotumoral o de masa intracraneana expansiva. Ejemplos de ello son los casos de Ritter (28), el de Lemmi et al. (17), el de Raphael et al. (27) y dos de nuestros casos. Dentro de esta modalidad de lesión expansiva, puede predominar un grupo de síntomas cuya naturaleza dependerá de la localización del proceso. Así, en los dos pacientes de Filho y col. y en el paciente de Raphael et al., la presencia de convulsiones de tipo jacksoniano era una parte muy importante del cuadro clínico. En otras ocasiones la sintomatología de fosa posterior puede predominar; en dos de nuestros casos (Nos. 1 y 2) existía un síndrome del ángulo ponto-cerebeloso. Otra posibilidad, que parece ser mucho menos frecuente, es la producción de un cuadro clínico de meningitis. También es posible encontrar alteraciones psíquicas con pérdida de la memoria, cambios de conducta u obnubilación (casos de Ritter, caso de Raphael, nuestro

caso N° 1). Por último, es posible que ciertas lesiones, ya sea por su localización o por su tamaño, permanezcan asintomáticas y vengán a ser hallazgo de autopsia.

Las alteraciones del líquido cefalorraquídeo son también muy variables, lo que probablemente depende de la localización del proceso con relación a las leptomeninges o al sistema ventricular, así como de la magnitud del componente exudativo de la lesión. Es posible que el grado de encapsulación también tenga importancia, como sucede en los casos de absceso cerebral. Ritter hace notar que en sus casos, el líquido cefalorraquídeo era normal. Parece ser más frecuente hallar una pleocitosis moderada (linfocitos en su mayoría), acompañada de un alza moderada de las proteínas. Los cloruros pueden estar ligeramente bajos y la glucosa parece no ser mayormente afectada. En raras ocasiones es posible encontrar el hongo en el líquido cefalorraquídeo.

Patogénesis. Probablemente los pulmones son el punto de partida para la infección de órganos como el encéfalo, las suprarrenales, los riñones y el bazo, haciéndose la diseminación, sin duda alguna, por vía hemática (10). Podría considerarse "a priori" que la invasión del sistema nervioso central estaría condicionada por la severidad o la extensión de las lesiones pulmonares. Este postulado parece cumplirse apenas en un número limitado de casos. En otras ocasiones el compromiso pulmonar es moderado. Radiológicamente los pulmones eran normales en un caso de Ritter. En dos de nuestros pacientes se consideró, a la autopsia, que el compromiso pulmonar era moderado o muy moderado (casos 1 y 2). La ausencia de lesiones pulmonares u orofaríngeas desde el punto de vista radiológico o clínico, constituye un obstáculo para el diagnóstico de la enfermedad.

ASPERGILOSIS

El *Aspergillus* es un hongo oportunista que puede colonizar en los pulmones cuando encuentra condiciones favorables tales como tuberculosis, o alteraciones morfológicas; también puede proliferar en casos de respuesta inmunológica deficiente, consecutiva a tratamiento con esteroides, o a alteraciones de la flora bacteriana del individuo producida por tratamiento con antibióticos (9). En la gran mayoría de los casos de Orié et al. (24), (44 entre 51) existía una enfermedad predisponente.

En nuestro caso, es muy probable que la intoxicación fosfórica haya jugado un papel importante en este sentido. El papel desempeñado por los antibióticos y por los esteroides ha sido un tema largamente discutido, del cual se tratará más adelante.

La patogenicidad del *Aspergillus* no es siempre fácil de determinar. Este se encuentra a menudo en abscesos pulmonares crónicos (13). En estas circunstancias, el hongo puede llevar una existencia puramente saprofítica. Ocasionalmente, el *Aspergillus* puede invadir el tejido pulmonar, producir neumonitis y propagarse a otros órganos mediante embolización. En estas condiciones el hongo es marcadamente patógeno. Seabury y Samuels (29) ilustran el espectro de patogenicidad del hongo con una serie de 7 casos de aspergilosis. Wahner et al. (33), dividen las infecciones aspergilóticas en tres grupos: 1) Aspergilosis con invasión de los tejidos, produciendo neumonitis o reacciones granulomatosas. 2) Aspergilosis sin invasión de los tejidos, permaneciendo el hongo dentro de una cavidad (bronquiectasia, caverna). 3) Neumonitis alérgica. Dichos autores piensan que esta relación entre parásito y hospedero es muy importante, ya que va a determinar la evolución del proceso. Emmons et al. (9) consideran la posibi-

lidad de que dicha relación esté determinada por factores inmunológicos.

La capacidad del *Aspergillus* para invadir vasos sanguíneos es bien conocida, semejando en ella a los agentes mucorales. Las lesiones de otros órganos (encéfalo, riñones, etc.) serían debidas a fenómenos embólicos, mecanismo sobre el cual Grcevic y Mathews (11) han hecho considerable énfasis.

MUCORMICOSIS

Un síndrome oftalmo-encefálico, semejante al que presentó nuestro enfermo, es el más frecuente en esta entidad, llegando a encontrarse en un tercio de todos los casos (32). Desde el punto de vista clínico el comienzo es generalmente insidioso y está caracterizado por fiebre moderada y por infección supurativa de los senos paranasales. Los primeros signos de localización apuntan hacia una celulitis orbitaria, y consisten en exoftalmos unilateral acompañado de limitación de los movimientos oculares. En un estado más avanzado, se puede establecer un síndrome del vértice orbitario, caracterizado por oftalmoplejia interna y externa, ceguera y pérdida de la sensibilidad en el territorio de distribución del nervio oftálmico (32). Como complicación, puede aparecer trombosis de la carótida interna o de sus ramas (caso de Martin et al. (22), o del seno cavernoso, con la aparición del cortejo sintomático correspondiente. En la mayoría de los casos, la infección tiene un curso fulminante, pero se han observado casos en que el control de la acidosis diabética y la administración de anfotericina B, han dado buenos resultados (6).

En las publicaciones referentes a infecciones mucormicóticas se hace siempre énfasis sobre los factores predisponentes que, según Straatsma et al. (32), son en orden de frecuencia: acidosis, especialmente de origen dia-

bético, desórdenes del sistema retículoendotelial (leucemias), tumores malignos y heridas abiertas. Otros posibles factores son tratamientos con antibióticos, corticosteroides, drogas citotóxicas y rayos X.

La patogenia del síndrome oftalmonecefálico de la mucormicosis ha sido discutida por Bauer et al. (4), quienes consideran que la puerta de entrada son los senos paranasales. Desafortunadamente dichos senos no fueron examinados histológicamente en nuestro caso. Según ellos, los siguientes serían factores coadyuvantes: a) hiperglicemia sostenida. Posteriormente se ha visto que éste no es un requisito esencial, tal como lo demuestran las compilaciones de Baker (3) y de Straatsma et al. (32); b) alteraciones locales del metabolismo de los hidratos de carbono, producidas por una glicólisis acelerada, debida a una infección local aguda; c) presencia de tejido necrótico, quizá originado por una infección bacteriana, lo que constituiría un substrato para la proliferación del hongo. A continuación, éste se propagaría a lo largo de los vasos sanguíneos, dada su marcada capacidad para invadirlos. Ciertas venas anastomóticas como la oftálmica, que termina por una parte en el seno cavernoso y se continúa por otra parte con la vena facial, podrían ser una importante vía de propagación. La presencia de trombosis y de numerosas hifas en el seno cavernoso de nuestro caso, están en favor de esta posibilidad.

ANTIBIOTICOS, ESTEROIDES, DROGAS CITOTOXICAS

La influencia de estos agentes ha sido ampliamente debatida y la discusión parece interminable. Aun en publicaciones recientes (20) se considera que no hay evidencia suficiente para incriminar a los antibióticos y a los esteroides como responsables por

la mayor frecuencia con que hoy día se observan las infecciones micóticas. Nosotros creemos, sin embargo, que los datos aportados por el análisis clínico-estadístico y por la observación experimental, demuestran un papel indiscutible de ciertos agentes terapéuticos, en el aumento de la frecuencia de las micosis. Keye y Magee (15) analizan sus casos, dividiéndolos en los siguientes períodos: el período anterior a las sulfonamidas, de 1912 a 1936; el período de las sulfonamidas, de 1937 a 1941; el período de la penicilina, de 1942 a 1947; y el período de los antibióticos múltiples, de 1948 a 1955. Ellos informan un marcado aumento en la incidencia de las infecciones micóticas secundarias desde 1937 a 1941 y creen que este aumento es debido a los tratamientos efectuados. Estos incluían antibióticos múltiples, agentes citotóxicos para el tratamiento de leucemias y de linfomas, y cortisona. Hacen notar, sin embargo, que la evaluación de los efectos de dichas drogas es difícil debido a la presencia de una enfermedad básica y a la diversidad de agentes terapéuticos empleados. Baker (2) ha dividido su casuística en dos períodos: antes y después de 1953, existiendo casos fatales únicamente en el segundo. El período de múltiples antibióticos de Keye y Magee se superpone parcialmente con el segundo de Baker, pero este último autor cree que el tratamiento con antibióticos es de menor importancia que el uso de drogas antimetabólicas y de esteroides, en pacientes afectados de leucemia.

Otros autores también consideran a los antibióticos como agentes coadyuvantes. Los tres casos de aspergilosis diseminada de Grcevic y Mathews (11) habían recibido antibióticos. Wahner et al. (33) consideran que los antibióticos administrados a tres de sus cuatro pacientes, pudieron haber sido un factor estimulante de la infec-

ción. La dificultad encontrada en la clínica, de evaluar dichos agentes, ha tratado de ser obviada en el terreno experimental. Louria et al. (19) han demostrado muy claramente dos puntos: 1) que las infecciones por ciertos hongos (*Candida albicans*), en animales de experimentación, son altamente estimuladas por la administración de cortisona; 2) que el efecto de la cortisona es muy variable según el hongo. Así, las infecciones por *Histoplasma capsulatum* y por *Criptococcus neoformans* no fueron estimuladas, en tanto que las infecciones por *C. albicans* llegaron a hacerse fatales en un porcentaje muy alto de casos. Sidransky y Friedman (30) han demostrado el efecto deletéreo de la cortisona en la aspergilosis pulmonar experimental. Ellos observaron que la administración de cortisona, o de antibióticos y de cortisona en forma conjunta, hacía los animales que inhalaban esporas de *Aspergillus flavus*, altamente suscepti-

bles a una aspergilosis pulmonar fatal. La diferencia entre el grupo tratado exclusivamente con cortisona y el grupo tratado con cortisona y antibióticos no era estadísticamente significativa, lo que indujo a pensar que la cortisona, más que los antibióticos, era la responsable de la mayor susceptibilidad.

La acción estimulante directa, observada *in vitro*, informada por algunos observadores (14, 23, 25), que los antibióticos pueden tener sobre los hongos, es probablemente de menor importancia que la que tienen *in vivo*, cuando son administrados a pacientes. En éstos, los efectos principales serían alterar el equilibrio existente normalmente en la flora del individuo y prolongar la vida de pacientes debilitados que, de otra manera, sucumbirían a infecciones bacterianas. Ambos factores aumentarían la posibilidad de una infección micótica.

RESUMEN

Se estudian, desde el punto de vista clínico-patológico, 10 casos de micosis con compromiso del sistema nervioso central, distribuidos de la siguiente manera: criptococosis, 5 casos; blastomicosis suramericana, 3 casos; aspergilosis, 1 caso; mucormicosis, 1 caso. En todos los pacientes, el compromiso encefálico es de manifiesta gravedad. Los síntomas son en general muy variables y dependen de la forma anatomopatológica, a la vez que de la localización del proceso. Signos meníngeos, alternados con signos de localización y de hipertensión endo-

craneana, constituyen las manifestaciones clínicas más frecuentes. El punto de partida se encuentra muy probablemente en los pulmones, en los casos de criptococosis, de blastomicosis y de aspergilosis. En los casos de mucormicosis, la invasión se hace generalmente a través de las fosas nasales, de la órbita y de la vena oftálmica.

Se cree que, en pacientes con aspergilosis o con mucormicosis, la existencia de una enfermedad predisponente es esencial para el desarrollo del proceso micótico.

TABLA Nº 1.
CRUPTOCOCOSIS

Caso	Edad	Sexo	Cuadro clínico	Anat. patológica
1	24	F	Embarazo (8 meses), paraplejía, coma, fiebre.	Lesiones en meninges y núcleos grises basales, con abundantes hongos. Otros órganos libres.
2	55	M	Cefalea, fiebre, rigidez nuczal, coma. Cult. posit. para <i>C. neoformans</i> en LCR	Exudado meníngeo y ventricular con abundantes hongos. Otros órganos afectados: riñón.
3	64	M	Pérdida memoria, ataxia, pares craneanos normales.	Meningitis moderada. 3 pequeños micomas en subst. blanca, 1 en corteza hemisf. cerebral izq. Hongos escasos. Otros órganos no mención.
4	22	M	Cefalea, disminución fuerza muscular, hiperestesia miembros inferiores, parálisis VI izq., edema papilar. LCR. Prot. 158 mg.	Meningitis de predominio basal, ependimitis granulosa; no lesiones en parénquima. Otros órganos libres. Bronconeumonía terminal.
5	32	M	Sucesivamente cuadros de meningitis (1945), gran mal epiléptico (1947), hemiplejía (1952), amnesia y automatismo (1953), parálisis de pares craneanos (VI, VII), Bobinski bilateral (1954), parálisis pseudobulbar, cuadriparesia espástica, estupor, muerte (1956). LCR: Prot. 300 mg., glucosa 10 mg. Cult. posit. para <i>C. neoformans</i> .	Meningitis basal, ependimitis granulosa obstruyendo entrada acueducto. Infartos en lóbulo frontal izquierdo, lóbulo temporo-occipital der., protuberancia y cuerpo calloso.

TABLE Nº 2.
BLASTOMICOSIS SURAMERICANA

Caso	Edad	Sexo	Cuadro clínico	Anat. patológica
1	55	M	Cefalea, vértigo, tinitus, adormecimiento mitad izq. cara y mitad derecha cuerpo. Parálisis de V, VII nervios craneanos izquierdos.	Micoma en parte lat. izq., protuberancia y pedúnculo cerebeloso medio adyacente, 3.2 cm. Escasos nódulos en ambos pulmones.
2	40	M	Parálisis de III, V, VI, VII, VIII, IX, XII nervios craneanos derechos. Luego hemiparesia izq. EEG: lesión expansiva en fosa post. Mielograma: retención del medio a nivel de la protuberancia.	Micoma 5 x 2.8 cm. en la parte ventral protuberancia, comprimiendo pedúnculos cerebelosos medio en inf. Otros nódulos en cerebello, tálamo der., lób. frontal der., Otros órganos afectados: pulmones, ganglios linf. mediast., suprarrenal izq.
3	41	M	No síntomas nerviosos. Ulceración mucosa oral, adenopatía cervical. Rx: extenso compromiso pulmonar bilateral.	Pequeños granulomas en núcleo lenticular izq. y vermis cerebello. Otros órganos comprometidos: farínge, ganglios mediast., pulmones, suprarrenales.

TABLA Nº 3.
ASPERGILOSIS

Caso	Edad	Sexo	Cuadro clínico	Anat. patológica
1	61	M	Intoxicación por P blanco, ictericia, coma. Tratado con esteroides y tetraciclina.	Necrosis hepática. Cerebro: pequeños vasos sanguíneos con micelios y trombos; infartos cerebrales recientes. Otros órganos invadidos: pulmones, hígado, ojo der. y riñones.

TABLA Nº 4.
MUCORMICOSIS

Caso	Edad	Sexo	Cuadro clínico	Anat. patológica
1	5 meses	M	Deshidratación, diarrea, acidosis, signos de meningitis y de trombosis del seno cavernoso der., convulsiones mitad izq., cuerpo. Tratado con clortetraciclina, penicilina.	Mucormicosis óculo-meningo-encefálica. Arteria cerebral media der., seno petroso sup. der. y seno cavernoso der., invadidos por hifas y trombosados. Otros órganos, libres.

REFERENCIAS

- Alajouanine, T., y Grasset, A. — La cryptococcose (torulose) du système nerveux central. Sem. Hôp.. Paris, 33: 3575-3585, 1957.
- Baker, R. D. — Leukopenia and therapy in leukemia as factors predisposing to fatal mycosis. Am. J. Clin. Path., 37: 358-373, 1962.
- Baker, R. D. — Pulmonary mucormycosis. Am. J. Path., 32: 287-313, 1956.
- Bauer, H., Ajello, L., Adams, E., y Hernández, D. U. — Cerebral mucormycosis: Pathogenesis of the disease. Am. J. Med., 18: 822-831, 1955.
- Beeson, P. — Cryptococcic meningitis of nearly sixteen years duration. Arch. Intern. Med. 89: 797-801, 1952.
- Burrow, G. N., Salmon, R. B., y Nolan, J. P. — Successful treatment of cerebral mucormycosis with amphotericin B. J. A. M. A., 183: 370-372, 1963.
- Canelas, H. M., Lima, F. P., Bittencourt, J. M. T., Araújo, R. P., y Anghinah, A. Blastomicose do sistema nervoso. Arq. Neuro-Psiquiat., 9: 203-222, 1951.
- Emmons, C. W. — Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columba livia*). Am. J. Hyg., 62: 227-232, 1955.
- Emmons, C. W., Binford, C. H., y Utz, J. P. — Medical Mycology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1963, 380 pp.
- Filho, J. M., y Miranda, J. L. — Considerações relativas a blastomicose sul-americana. Localizações, sintomas iniciais, vias de penetração e disseminação em 313 casos consecutivos. Hospital (Rio), 58: 99-137, 1960.
- Grcevic, N., y Mathews, W. F. — Pathologic changes in acute disseminated aspergillosis. Am. J. Clin. Path., 32: 536-551, 1959.
- Greenfield, J. G. — Neuropathology. Londres. Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1958, 640 pp.
- Hinson, K. F. W., Moon, A. J., y Plummer, N. S. — Bronchopulmonary aspergillosis. Thorax, 7: 317-333, 1952.
- Huppert, M., MacPherson, D. A., y Cazin, J. — Pathogenesis of *Candida albicans* infection following antibiotic therapy. I. The effect of Antibiotics on the growth of *Candida albicans*. J. Bact., 65: 171-176, 1953.
- Keye, J. D., y Magee, W. E. — Fungal diseases in a general hospital. A study of 88 patients. Am. J. Clin. Path., 26: 1235-1253, 1956.

16. Lacaz, C. S., Assis, J. L., y Bittencourt, J. M. T. — Micosis do sistema nervoso. Arq. Neuro-Psiquiat., 5: 1-52, 1947.
17. Lemmi, O., y Pimenta, A. M. — Granuloma paracoccidióico cerebral. A propósito de um caso operado. Arq. Neuro-Psiquiat., 18: 58-63, 1960.
18. Lichtenberger, E., y Fajardo, L. F. — Un caso de criptococosis. Instantáneas Médicas, Nº 21, pp. 31-33, 1956.
19. Louria, D. B., y Browne, H. G. — The effects of cortisone on experimental fungus infections. Ann. N. Y. Acad. Sci., 89: 39-46, 1960.
20. Macartney, J. N. — Pulmonary aspergillosis: A review and a description of three new cases. Thorax, 19: 287-297, 1964.
21. Maffei, W. E. — Micoses do sistema nervoso. An. Fac. Med. S. Paulo, 19: 297-327, 1943.
22. Martin, F. P., Lukeman, J. M., Ranson, R. F., y Geppert, L. J. — Mucormycosis of the central nervous system associated with thrombosis of the internal carotid artery. J. Pediat., 44: 437-442, 1954.
23. Moore, M. — In vivo and in vitro effect of aureomycin hydrochloride on *Syngospora* (*Monilia*, *Candida*) *albicans*. J. Lab. Clin. Med., 37: 703-712, 1951.
24. Orie, N. G. M., de Vries, G. A., y Kikstra, A. — Growth of *Aspergillus* in the human lung: Aspergilloma and aspergillosis. Am. Rev. resp. Dis., 82: 649-662, 1960.
25. Pappenfort, R. B., y Schnall, E. S. — Moniliasis in patients treated with aureomycin. Clinical and laboratory evidence that aureomycin stimulates the growth of *Candida albicans*. Arch. Intern. Med., 88: 729-735, 1951.
26. Peña, C. E., y Dorado, J. A. — Mucormycosis (ficomicosis) en Colombia. Rev. Fac. Med., 33: 205-211, 1965.
27. Raphael, A., y Pereira, W. C. — Granuloma blastomicótico cerebral. Relato de un caso tratado cirúrgicamente e com anfotericina B. Rev. Hosp. Clín., 17: 430-433, 1962.
28. Ritter, F. H. — Tumor cerebral granulomatoso por Paracoccidióide. A propósito de dois casos operados. Arq. Neuro-Psiquiat., 6: 352-359, 1948.
29. Seabury, J. H., y Samuels, M. — The pathogenetic spectrum of aspergillosis. Am. J. Clin. Path., 40: 21-33, 1963.
30. Sidransky, H., y Friedman, L. — The effect of cortisone and antibiotic agents on experimental pulmonary aspergillosis. Am. J. Path., 35: 169-183, 1959.
31. Stevenson, L. D., Vogel, F. S. y Williams, V. — Cryptococcosis of the central nervous system and incidental cryptococccic granuloma. Arch. Path., 49: 321-332, 1950.
32. Straatsma, B. R., Zimmerman, L. E., y Gass, J. D. M. — Phycomycosis. A clinicopathologic study of fifty-one cases. Lab. Invest., 11: 963-985, 1962.
33. Wahner, H. W., Hepper, N. G. G., Andersen, H. A., y Weed, L. A. — Pulmonary aspergillosis. Ann. Intern. Med. 58: 472-485, 1963.

BLASTOMICOSIS SURAMERICANA

ESTUDIO CLINICO-PATOLOGICO DE 74 CASOS *

Por

*Carlos E. Peña y Alfonso Méndez Lemaitre ***

Ha sido mediante los avances de la patología y de su grande influencia en Colombia, como muchas enfermedades, antes desconocidas, se han mostrado frecuentes entre nosotros. Tal puede decirse de la blastomicosis suramericana, antes disfrazada de cáncer, de sífilis o de tuberculosis y cuya observación en diferentes regiones del país ha aumentado en relación con el incremento de los estudios anatomopatológicos.

Desde 1949, año en que uno de nosotros (1) observó el primer caso colombiano de blastomicosis suramericana, han aparecido múltiples publicaciones sobre el tema, que señalan una distribución geográfica muy extensa y que ilustran diversos aspectos de la enfermedad (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Más

recientemente Retamoso (9) presentó el primer caso de la Costa Atlántica, y Borrero et al. (10) observaron cinco casos de forma pulmonar pura. Los artículos de Angela Restrepo et al. (11) y de Alvarez (12) son revisiones más extensas y sobre un mayor número de casos. Así mismo se destaca el estudio sobre 70 casos presentado por Robledo (13) al II Congreso Colombiano de Medicina Tropical.

Aunque la entidad es ya bien conocida, queremos presentar las observaciones derivadas del estudio de 74 casos, 14 de ellos autopsiados. Estos fueron encontrados en un estudio sistemático de 159 ejemplos de micosis profundas, en pacientes observados en el Hospital de San Juan de Dios y en el Instituto Nacional de Cancerología (ambos de Bogotá), en el periodo de 11 años comprendido entre 1954 y 1964. En todos hay un estudio clínico completo, acompañado casi siempre de estudio radiológico. Hay siempre un estudio anatomopatológico practicado por medio de biopsia y, en algunos casos, por medio de autopsia.

* Trabajo presentado al VIII Congreso de la Sociedad Colombiana de Patología, Cartagena, octubre, 1965.

** Director del Departamento de Patología, Hospital San Vicente de Paúl, Palmira, Valle (doctor Peña), y Profesor Asociado de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, Bogotá (doctor Méndez).

Se hicieron cortes por inclusión en parafina y coloraciones de Hematoxilina-Eosina, PAS y Grocott. Algunos casos fueron complementados por frotos directos y por cultivos. Nuestra serie es, hasta ahora, la mayor que se ha publicado en Colombia.

CUADRO N° 1.

Método de diagnóstico definitivo.		Casos
Biopsia	...	60
Biopsia y autopsia	...	6
Autopsia	...	8

El análisis de las historias clínicas nos permite hacer algunas consideraciones. La edad de los pacientes fluctuó entre los 17 y los 78 años, encontrándose la mayoría entre los 40 y los 49, y luego, entre los 30 y los 39. Estos datos concuerdan con las observaciones de Lacaz (14) y de Restrepo et al. (11).

CUADRO N° 2.

Edad.		Casos
Años		
10 a 19	...	1
20 a 29	...	4
30 a 39	...	16
40 a 49	...	29
50 a 59	...	11
60 a 69	...	10
70 a 79	...	3

En cuanto al sexo, es notorio el hecho de que 73 pacientes eran del sexo masculino y 1 del sexo femenino.

CUADRO N° 3.

Sexo		Casos
Masculino	...	73
Femenino	...	1

Desde el punto de vista racial encontramos que el mayor número de pacientes eran mestizos. Creemos que este dato esté relacionado con las características de la mayoría de nuestra población.

Teniendo en cuenta la distribución geográfica, es importante señalar que los pacientes atendidos en Bogotá proceden de diversas regiones del país, pero que la mayoría, en orden respectivo, eran de Cundinamarca, Tolima, Boyacá y Santander del Sur. Seguían en orden decreciente Caldas, Huila, Antioquia, Nariño y Valle del Cauca. La temperatura ambiente parece no tener mayor importancia, pues la morbilidad es sensiblemente igual para los climas cálidos, templados y fríos (11).

CUADRO N° 4.

Procedencia.		Casos
Cundinamarca	...	23
Tolima	...	12
Boyacá	...	11
Santander del Sur	...	10
Caldas	...	4
Huila	...	4
Antioquia	...	4
Valle	...	2
Nariño	...	2
Meta	...	1
Desconocida	...	1

Si consideramos la profesión, de inmediato salta a la vista que la gran mayoría eran agricultores y que los otros se ocupaban en alfarería, carpintería y oficios varios. Algunos mencionaron no tener oficio determinado.

En cuanto al cuadro clínico primario, es interesante anotar que, en la mayoría de los casos, el motivo de la consulta estaba relacionado con ulceraciones más o menos extensas de la mucosa oral con compromiso de las encías, aflojamiento de piezas dentarias, ulceraciones en labios, paladar, lengua o aletas nasales. Estas lesiones se acompañaban de dolor y en ocasiones de disfagia y de disfonía. En 54 casos este fue el cuadro clínico primario, motivo de la consulta. En 27 de ellos se señalaba en la historia la presencia de adenopatías concomitantes, algunas veces fistulizadas; en 22, también de manera concomitante, se

DISTRIBUCION DE LA ENFERMEDAD EN COLOMBIA

Fig. No. 1



Departamentos en los cuales se ha encontrado la enfermedad.

indicaba la existencia de sintomatología respiratoria manifestada especialmente por tos con expectoración mucopurulenta. Restrepo y col. (11) también anotan la presencia de ulceraciones de la mucosa oro-nasal como la causa más frecuente de consulta.

En 10 pacientes la sintomatología primaria fue la pulmonar y fue el motivo de su consulta al hospital. Esta sintomatología se manifestaba esencialmente por tos con esputo mucopurulento y en ocasiones hemoptoico, fiebre y, frecuentemente, disnea. Se encontraron lesiones ganglionares asociadas en 6 de estos pacientes y, en 2 de ellos, la exploración demostró lesiones de la cavidad oral. La existencia de lesiones pulmonares puras es posible, al menos desde el punto de vista clínico. Borrero et al. (10) han presentado 5 ejemplos, cuyos principales síntomas eran tos, expectoración, disnea, pérdida de peso, fiebre y ausencia de lesiones en las mucosas.

Un enfermo consultó por compromiso ganglionar que consistía en marcada hipertrofia de los ganglios cervicales, al tiempo que notaba fistulización. En este paciente había además lesión pulmonar concomitante.

Dos de nuestros casos presentaron sintomatología abdominal primaria, caracterizada por dolor abdominal difuso, anorexia, sed, abdomen globuloso y fiebre. En ambos casos se encontraron lesiones del intestino y de los ganglios mesentéricos.

Dos enfermos presentaron sintomatología esencialmente nerviosa consistente en parálisis de pares craneanos y signos de hipertensión endocraneana. En uno de ellos se presentó un síndrome de tumor del ángulo pontocerebeloso y, en el otro, una sintomatología similar que evolucionó hacia un síndrome de Garcin-Guillain (parálisis unilateral de todos los pares craneanos), casi completo.

En dos pacientes la lesión primaria aparente, causa de la consulta, se encontraba en la piel de la cara y consistía en lesiones acneiformes que se ulceraron. En otros dos pacientes se observaron lesiones de tipo queiloide en la piel de la pierna y del antebrazo; estos dos casos corresponden en realidad a blastomicosis queiloide (enfermedad de Lobo) y han sido objeto de una comunicación aparte (15).

CUADRO N° 6.

Cuadro clínico primario.

Localización	Casos
Mucosa oro-nasal	54
Pulmonar	11
Ganglionar	1
Abdominal	2
En la piel	4
En el sistema nervioso central	2

Si nos atenemos a las cuatro formas clínicas de la enfermedad propuestas por Lacaz (14), esto es, una primera forma muco-cutánea con localización especialmente en la boca y en la nariz, una segunda forma ganglionar que afecta principalmente los ganglios cervicales y axilares, una tercera forma visceral con lesiones en los pulmones, en el hígado, en el bazo y en el intestino, y una cuarta forma mixta, combinación de las tres primeras, podemos considerar que la forma muco-cutánea es la más frecuente. Sin embargo, esta forma, como ya lo vimos, muchas veces está asociada a lesiones viscerales y ganglionares. Vimos también cómo la forma visceral se asocia a la ganglionar y cómo una y otra formas aparecen mezcladas. Así podemos decir que, de acuerdo con nuestras observaciones, la forma más frecuente de la enfermedad es la mixta, que incluye combinaciones entre las formas primarias muco-cutáneas, ganglionares y viscerales.

El examen radiográfico reveló, en 36 de estos pacientes, lesiones predominantemente fibrosas con lesiones

infiltrativas en mota de algodón, frecuentemente con cavitación. Se señaló la predilección por los lóbulos pulmonares inferiores y por los hilios y el respeto por las cimas. En general todas las lesiones se acompañaban de enfisema focal. Aunque en algunos de estos exámenes se señalaba la posibilidad de un proceso tuberculoso, en la mayoría se sugería el diagnóstico de micosis y, más exactamente, de blastomicosis suramericana. Aún más, hubo casos en los cuales fue el examen radiológico el que primeramente sirvió para orientar el diagnóstico de la enfermedad.

En cuanto a la impresión clínica, debemos anotar que frecuentemente se pensó en carcinoma. Algo más de la mitad de nuestros casos provenía del Instituto Nacional de Cancerología, a donde habían sido enviados con dicho diagnóstico. Otras impresiones fueron tuberculosis y leishmaniasis. Sin embargo, en 28 se hizo el diagnóstico de blastomicosis y en 9, el de micosis no determinada.

CUADRO N° 7.

Diagnóstico clínico.

	Casos
Blastomicosis	28
Micosis no determinada	9
Carcinoma	14
Tuberculosis	11
Leishmaniasis	6
Inflamación crónica	2
Sin diagnóstico	4

La revisión del material de autopsias demostró ser interesante por la predilección que se vio para lesiones de determinados órganos. El cuadro N° 8 ilustra sobre estas localizaciones.

CUADRO N° 8.

Frecuencia de lesiones en 14 autopsias.

	Casos
Pulmones	13
Ganglios linfáticos	9
Suprarrenales	9
Mucosa oro-nasal	7

Intestino Delgado	4
Colon	4
Piel	3
Bazo	3
Hígado	3
Encéfalo	3
Riñones	2
Genitales masculinos (próstata)	1

El *pulmón* se mostró como el órgano más afectado, pues de los 14 casos, presentó lesiones en 13. El peso casi siempre fue mayor de 1.000 gramos, llegando hasta 1.975. Las pleuras presentaban adherencias y el parénquima pulmonar era firme y con nódulos duros, redondeados u ovales, de tamaño variable. A la sección, la superficie aparecía cremosa, de aspecto necrótico, en ocasiones con tintes dorados. En ocho instancias se encontró formación de cavernas anfractuosas, algunas veces en comunicación con la luz bronquial. Concomitante con este proceso se observó fibrosis y enfisema vesicular. La neumopatía paracoccidioidica representa quizá, por su frecuencia e importancia, la localización más significativa de esta micosis. En los casos de Rodríguez y col. (16), la insuficiencia cardio-respiratoria fue la complicación más frecuente, la cual consistía en un corazón pulmonar crónico consecutivo a fibrosis y enfisema pulmonares. Adrianza y col. (17), estudiando la función ventilo-respiratoria en 18 pacientes con lesiones pulmonares, demostraron, en la mayoría de ellos, insaturación del oxígeno arterial, posiblemente causada por bloqueo alvéolo-capilar a nivel de las lesiones. Es de hacerse notar que investigaciones funcionales de esta naturaleza, acompañadas de estudios histopatológicos correlativos, no aparecen o son muy difíciles de encontrar en la literatura.

En los *ganglios linfáticos* las lesiones se mostraron como nódulos a veces confluentes, de aspecto necrótico, fácilmente confundibles con la necrosis de caseificación de un proceso tu-

berculoso. Este fue el tipo de lesión visto en las *suprarrenales*, que parecían marcadamente aumentadas de tamaño, una de ellas pesando 90 gm. Llama mucho la atención la frecuencia del compromiso de dichas glándulas. Ninguno de nuestros pacientes presentó síntomas de enfermedad de Addison, aunque algunos casos han sido reportados por Rodríguez et al. (16) y por Del Negro et al. (18). Lesiones *intestinales* fueron observadas en ocho casos y se manifestaron por la presencia de múltiples ulceraciones tanto en el intestino delgado como en el grueso. Estas ulceraciones eran de bordes levantados y con tamaños que oscilaban entre pocos milímetros y 3,5 cm. En uno de nuestros casos se encontró engrosamiento de la pared, produciendo obstrucción. En este caso, que clínicamente fue confundido con una enteritis regional, se observó además ulceración con perforación y peritonitis generalizada. Las mucosas oral y faríngea, los pulmones, los ganglios mediastinales y las suprarrenales estaban libres, lo que plantea la posibilidad de una lesión intestinal primaria.

En el *encéfalo* de tres casos (uno de ellos asintomático desde el punto de vista neurológico), se observaron nódulos necróticos hasta de 5 cm. de diámetro, localizados en el tallo cerebral (protuberancia), en el cerebelo, en los núcleos grises de la base del cerebro y en la corteza cerebral. El compromiso encefálico no es frecuente. Raphael y Pereira (19) encontraron solamente 27 casos en una revisión de la literatura efectuada en 1962.

Lesiones granulomatosas más pequeñas, pero también necróticas, fueron encontradas en el *bazo*, en el *hígado*, en los *riñones* y en la *próstata*. Otros órganos que pueden encontrarse afectados (ningún ejemplo figura en nuestra serie) son el corazón (miocardio), los vasos sanguíneos, el cartíla-

go de la laringe, de la nariz o de la oreja y diferentes huesos.

Desde el punto de vista microscópico, las lesiones consistían esencialmente en una reacción granulomatosa combinada con inflamación piógena. Las células gigantes de tipo Langhans o de tipo cuerpo extraño, eran generalmente abundantes. Estas contenían hongos levaduriformes con cápsula de doble contorno, cuyo diámetro oscilaba entre 2 y 30 micras, que presentaban gemación múltiple en la gran mayoría de los casos. Los hongos también se podían encontrar fuera de las células. En las lesiones de la piel o de la mucosa oro-faríngea, el cuadro típico estaba caracterizado por hiperplasia pseudoepiteliomatosa combinada con inflamación granulomatosa y piógena. Frecuentemente se observaban abscesos intraepiteliales y ulceración. Había, además, infiltración por neutrófilos, plasmocitos, linfocitos, eosinófilos y grupos de células epitelioides que formaban granulomas pobremente definidos. La hiperplasia pseudoepiteliomatosa y la ulceración explican la frecuencia con que esta entidad fue confundida con tumores malignos.

CONSIDERACIONES PATOGENICAS

La blastomicosis suramericana es la micosis más frecuente en Colombia y, en nuestra casuística, constituye el 46% de todas las micosis profundas. Es de observación corriente que la gran mayoría de los pacientes son hombres entre 30 y 50 años de edad y que un alto porcentaje tiene profesiones que lo ponen en contacto con el suelo y con la vegetación. Según Lacaz (14), ciertos vegetales actuarían como hospederos intermedios para las infecciones humanas. La alta incidencia de lesiones primarias en la mucosa orofaríngea es explicada por el hábito prevalente entre los campesinos de limpiar los dientes con pe-

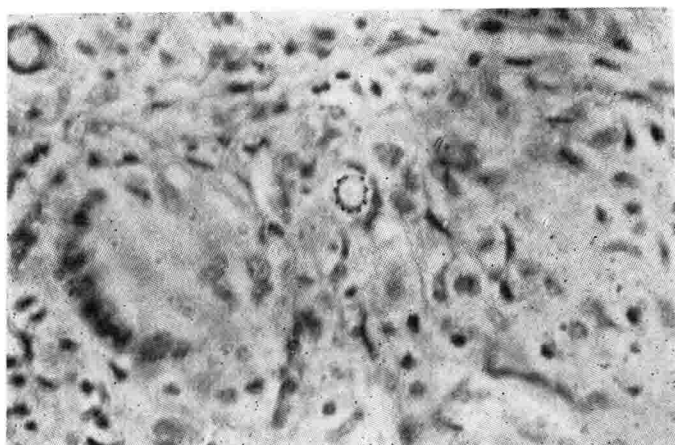


Figura N° 2.

P. brasiliensis con gemación múltiple, adoptando la forma de "timón de barco", en un ganglio linfático. Reacción histiocitaria y gigante-celular. Hematoxilina-Eosina. Aproximadamente x 450.

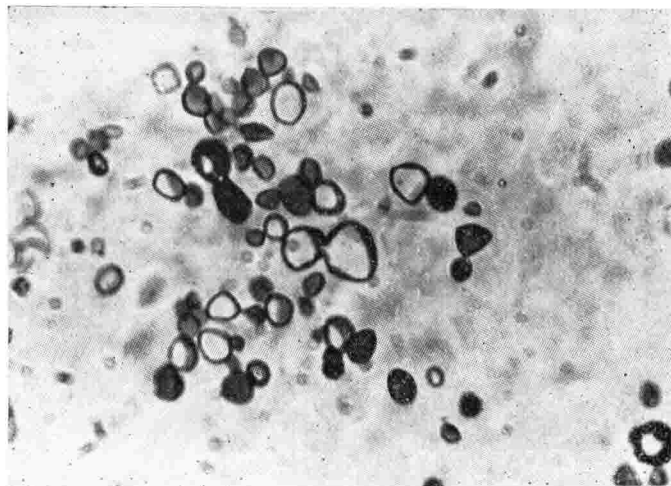


Figura N° 3.

Hongos con gemación simple y múltiple irregular en una glándula suprarenal. Grocott. Aproximadamente x 450.



Figura Nº 4.

Fibrosis nodular y enfisema en el pulmón de un caso autopsiado. A mayor aumento se pueden observar algunos hongos en el centro del nódulo fibrótico. Microfotografía retocada. Hematoxilina-Eosina. Aproximadamente x 35.

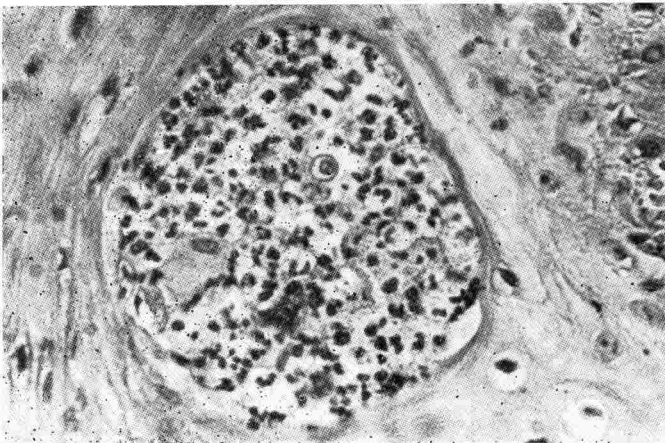


Figura Nº 5.

Microabsceso intraepidérmico de la piel, en el que se observan un hongo y un histiocito gigante. Hematoxilina-Eosina. Aproximadamente x 100.

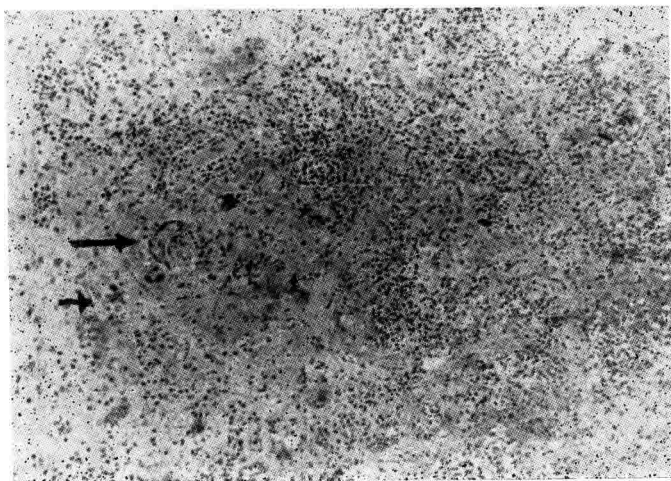


Figura Nº 6.

Granuloma cerebral con gran cantidad de polinucleares, numerosas células gigantes y necrosis. En el extremo izquierdo de la fotografía se observa parénquima cerebral relativamente preservado. Las flechas señalan grupos de hongos, algunos de ellos intracelulares, apenas visibles con este aumento. Hematoxilina-Eosina. Aproximadamente x 35.

queños trozos de plantas. Esta teoría está muy lejos de haber sido comprobada; Pollak et al. (20) la consideran como una "suposición desesperada sin comprobación científica". Filho y Miranda (21) suponen que la predominancia de infecciones orales primarias se puede explicar por una mayor frecuencia de contactos orales con las fuentes de infección. Esta suposición parece a primera vista lógica, pero no explica satisfactoriamente cómo se producen esos contactos orales; tampoco explica la rareza de la micosis en mujeres y en niños que viven y trabajan muy a menudo en iguales condiciones que sus padres. Además, siendo el hongo tan prevalente en la naturaleza, sería de esperarse que las lesiones cutáneas primarias fueran más frecuentes. En nuestros 74 casos, excluyendo los dos casos de enfermedad de Lobo, hay solamente dos cuyas le-

siones primarias se encontraban en la piel, lo que constituye un porcentaje muy bajo. De otra parte, es bien conocido que otras micosis que se contraen de una manera similar (cromoblastomycosis, esporotricosis) permanecen localizadas en la piel o afectan muy poco las mucosas. Se podría preguntar cuáles son los factores que hacen que el *P. brasiliensis* afecte principalmente las mucosas y el *S. schenckii* la piel. La respuesta probablemente deba buscarse en las propiedades biológicas del agente causal, las cuales determinarían un cierto tropismo o una mayor capacidad del hongo para atacar las mucosas. Es posible que haya otras maneras de contaminación. La vía aérea como ruta de infección primaria no se puede descartar. Filho y Miranda (21) consideran que, después de la cavidad oral, el pulmón es el sitio más frecuente de implantación

primaria. Los criterios clínicos utilizados por ellos para diferenciar las lesiones pulmonares primarias de las secundarias no son inequívocos y sus datos deben ser evaluados críticamente. Sin embargo Benaim Pinto (22) hace notar que la existencia de formas pulmonares primarias y la presencia de la enfermedad en personas expuestas a la inhalación de polvo (barrenderos), podrían ser explicadas por la aspiración del hongo, tal como sucede con el *C. immitis*. Otras puertas de entrada también han sido consideradas. Pollak et al. (23) han sugerido la penetración del hongo por los dientes con caries. Benaim Pinto (22) comenta la posibilidad de que la deglución de material contaminado por hongos permitiría el desarrollo de lesiones intestinales primarias.

Como se puede apreciar, todavía no se ha dicho la última palabra en cuanto a la manera de penetración del hongo en el organismo humano y ciertamente se necesitan más estudios para determinar el porqué de su comportamiento biológico. La existencia de reservorios vegetales donde el hongo crezca como saprófito parece una necesidad, pero no ha sido probada. En nuestro país todavía no se han emprendido estudios para determinar cuáles podrían ser dichos reservorios, cuyo hallazgo sería un paso de importancia primordial para el control de esta enfermedad.

Como vías de propagación del *P. brasiliensis*, Filho y Miranda (21) consideran: 1) Vía canalicular, que sería utilizada en ciertos casos de lesiones pulmonares primarias, en cierto tipo de lesiones pulmonares secundarias y, en raras ocasiones, en el aparato digestivo. 2) Vía linfática. 3) Vía hemática. Una vez establecido el foco primario, se establecería un foco linfadenítico secundario en la gran mayoría de los casos. De allí, el hongo pasaría a los pulmones. No hay

unanimidad de si la metástasis pulmonar se hace por vía hemática o por vía linfática, aunque según Emmons et al. (24) ambas vías son posibles. La vía linfática a seguir sería así, según Benaim Pinto (22): ganglios linfáticos cervicales superficiales, ganglios cervicales profundos, ganglios mediastinales, ganglios abdominales, canal torácico y pulmones. A partir de los pulmones el hongo se puede propagar por vía hemática a cualquier órgano de la economía, como las suprarrenales, el bazo, el tubo digestivo bajo, el hígado, los riñones y el sistema nervioso central.

Mackinnon (25), basándose en trabajos experimentales, ha aportado una teoría completamente nueva en cuanto a la patogenia de la blastomicosis suramericana. En ratones inoculados intravenosamente con *P. brasiliensis* y en algunos inoculados intraperitonealmente, se produjeron lesiones en los músculos estriados orofaríngeos, linguales, laríngeos, perianales y esqueléticos. Estas observaciones hicieron presumir al autor que, en el hombre, las lesiones orofaríngeas y cutáneo-mucosas, en general no serían primarias sino propias de un período avanzado de diseminación hematológica de origen pulmonar. Esta nueva teoría no parece encontrar apoyo en la clínica, pero ciertamente merece una evaluación clínico-patológica muy cuidadosa.

El modo de diseminación de la blastomicosis suramericana parece ser semejante al de la tuberculosis que, en un principio, se propaga por vía linfática para formar una adenopatía satélite y que, en un período más avanzado, se disemina por vía hemática. No sabemos si este paralelismo es apenas aparente (el *P. brasiliensis* invadiría primero por la vía linfática como lo hace cualquier otro germen), o si implica un tipo determinado de reacción inmunológica del organismo hu-

mano, tal como se observa en la tuberculosis. Se sabe sin embargo, que los pacientes clínicamente resistentes a la enfermedad, responden a la inoculación intradérmica de filtrados de cultivos en forma retardada y que los pacientes en estado terminal son anérgicos (24). Estas diferencias reaccionales podrían implicar diferentes mecanismos de defensa, diferentes formas clínicas, diferentes vías de propagación y diferente pronóstico. Este terreno ha sido poco estudiado y ciertamente merece una mayor atención.

Es evidente que, en Colombia, estamos llegando al final de una etapa, la etapa de análisis casuísticos, en el estudio de la blastomycosis suramericana. Este período debe ser seguido por análisis más detallados desde los siguientes puntos de vista: a) clínico-funcional (investigación de insuficiencia cardio-respiratoria, de insuficiencia suprarrenal, etc.); b) epidemiológico (posibles reservorios, posibles zonas endémicas, posibles formas asintomáticas de la enfermedad); c) micológico (propiedades y requerimientos metabólicos del hongo, fracciones antigénicas); d) inmunológico (estados de anergia, de hipergergia o de alergia, asociados a diferentes formas clínicas).

RESUMEN

Se estudian 74 casos de blastomycosis suramericana, la mayor serie que,

hasta el presente, se haya publicado en Colombia, los cuales representan el 46 por ciento de todos nuestros casos de micosis profundas. Esta enfermedad, la micosis profunda más frecuente en nuestro país, ataca especialmente a los campesinos entre los 30 y los 49 años de edad. La causa de consulta más frecuente son las lesiones de la mucosa orofaríngea, seguida por síntomas de tipo respiratorio. Los órganos comprometidos más frecuentemente en los casos autopsiados, son los pulmones, los ganglios linfáticos y las glándulas suprarrenales. La existencia de un reservorio vegetal para el hongo, parece necesaria. Dicho reservorio sería la fuente de contagio para los casos humanos. La lesión primaria parece ser, en la mayoría de los casos, orofaríngea. Sin embargo el motivo de esta localización no está bien establecido. El hongo puede diseminarse por vía linfática, hemática o canalicular, pero la patogenia de la enfermedad no se halla completamente esclarecida. Sería muy interesante establecer si existen mecanismos o estados inmunológicos que determinen la vía de diseminación y la evolución de la enfermedad.

En nuestro país, la etapa de estudios casuísticos debe dar paso a estudios más detallados sobre síndromes funcionales, epidemiología y prevención, requerimientos metabólicos del hongo y estados inmunológicos.

REFERENCIAS

1. Méndez, A. — Blastomycosis suramericana y otras micosis en Colombia. *Rev. Hosp. Samaritana (Bogotá)*, 1: 3-20, 1950.
2. Méndez, A., y García, C. — Blastomycosis suramericana en Colombia. *Med. y Cir.*, 15: 215-227, 1951.
3. Londoño, F., y Blair, J. — Comentarios sobre un caso de blastomycosis suramericana. *Anot. Pediat.*, 1: 153-161, 1954.
4. Dueñas, H., García, G., y Ramírez, J. — Contribución al estudio de la blastomycosis suramericana en Colombia. *An. Soc. Biol. Bogotá*, 7: 1-19, 1955.
5. Londoño, F. — La blastomycosis suramericana en Colombia. *Rev. Fac. Med.*, 25: 101-118, 1957.
6. González, P. — Blastomycosis suramericana. *Salubridad*, 1: 55-56, 1956.

7. Sánchez, J. — Micosis. Tesis de grado. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, 1957.
8. López, H., Hurtado, H., y Correa, E. Las micosis profundas en el Hospital de San Juan de Dios (Cali). Publicaciones del Hospital de San Juan de Dios, Nº 16, p. 1-24, feb. 1964.
9. Retamoso, B. M. — Blastomicosis suramericana. Rev. Soc. Méd. Quirúrg. Atlántico, 9: 91-99, 1965.
10. Borrero, J., Restrepo, A., y Robledo, M. Blastomicosis suramericana de forma pulmonar pura. Antioquia Méd., 15: 503-516, 1965.
11. Restrepo, A., Calle, G., y Restrepo, M. Contribución al estudio de la blastomicosis suramericana en Colombia. Informe basado en 25 casos de dicha entidad. Antioquia Méd., 13: 26-41, 1963.
12. Alvarez, R. — La blastomicosis suramericana en el Valle del Cauca. Informe de 33 casos. Antioquia Méd., 15: 243-246, 1965.
13. Robledo, M. — Paracoccidioidomicosis. Trabajo presentado al II Congreso Colombiano de Medicina Tropical, Medellín, abril, 1965.
14. Lacaz, C. S. — South American Blastomycosis. An. Fac. Méd. S. Paulo, 29: 1-120, 1955 y 56.
15. Peña, C. E. — Blastomicosis queiloide. Presentación de dos casos. Aceptado para publicación en Mycopathologia.
16. Rodríguez, C., Rincón, N. L., y Troconis, G. — Contribución al estudio de la paracoccidioidomicosis brasiliensis en Venezuela. Consideraciones sobre 62 casos estudiados, con especial referencia a las localizaciones respiratorias. Mycopathologia, 15: 115-138, 1961.
17. Adrianza, M., Recagno, A., y Ascanio, R. — La función véntilo-respiratoria en paracoccidioidomicosis de localización pulmonar. Mycopathologia, 15: 163-170, 1961.
18. Del Negro, G., Wajchenberg, B. L., Pereira, V. G., Shnaider, J., Cintra, A. B. de U., Assis, M., y Sampaio, S. A. P. Addison's disease associated with South American blastomycosis. Ann. Intern. Med., 54: 189-197, 1961.
19. Raphael, A., y Pereira, W. C. — Granuloma blastomicótico cerebral. Relato de un caso, tratado quirúrgicamente e com anfotericina B. Rev. Hosp. Clín., 17: 430-433, 1962.
20. Pollak, L., y García, J. — P. brasiliensis en granuloma dental. Mycopathologia, 15: 156-162, 1961.
21. Filho, J. M., y Miranda, J. L. — Considerações relativas a blastomycose sulamericana. Localizações, sintomas iniciais, vias de penetração e disseminação em 313 casos consecutivos. Hospital (Rio), 58: 99-137, 1960.
22. Benaim Pinto, H. — La paracoccidioidosis brasiliensis como enfermedad sistémica. Comentarios a la casuística venezolana. Mycopathologia, 15: 90-114, 1961.
23. Pollak, L., y Rodríguez, C. — Una nueva posibilidad de diagnóstico micológico de blastomicosis suramericana; algunas hipótesis de su patogenia. Bol. Hosp. Dto. Federal, 57: 31-36, 1957.
24. Emmons, C. W., Binford, C. H., y Utz, J. P. — Medical Mycology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1963, pp. 262-276.
25. Mackinnon, J. E. — Miositis en la blastomicosis sudamericana y en la histoplasmosis. Mycopathologia, 15: 171-176, 1961.

PREPARACION DE INTERMEDIARIOS PARA LA SINTESIS DE HIDROXIFENIL N-METIL SERINAS *

Por

José Perea-Sasiain **

Mi interés en los derivados hidroxilados de las 3-fenil N-metil serinas, en especial las para-hidroxi y 3,4-dihidroxi, se debe a la hipótesis previamente planteada (1); ¿se podría utilizar el sistema de fenol-oxidasas (tirosinasa) de la célula del melanoma (maligno) para producir in situ un compuesto tóxico para ella?

CONSIDERACIONES PREVIAS

La primera referencia a un aminoácido de este tipo —la *beta*— 3,4 dihidroxifenil, *alfa* N-metil serina (áci-

do "adrenalin-carboxílico") fue publicada por Rosenmund y Dornsaft (2), quienes prepararon el aminoácido no metilado. La hipótesis de estos autores sobre la importancia de estos aminoácidos como precursores de la adrenalina fue rebatida por Knoop (3), quien demostró la dificultad de preparar ácido 2-metilamino 3-hidroxi 3-fenil propiónico (fenil N-metil serina) a partir de la correspondiente clorohidrina. En 1947, Dalgleish logró la condensación del éster etílico de la sarcosina (N-metil glicocola) con el 3,4 dicarboxibenzaldehído, y obtuvo ácido "adrenalin-carboxílico" con un rendimiento bajo (4). En ésta, y en una publicación posterior (5), el mismo autor señaló la dificultad para obtener este tipo de ácido, habiendo realizado múltiples ensayos.

El interés en las fennilserinas aumentó extraordinariamente al dilucidarse la estructura del cloramfenicol (6) (D-) treo 2-dicloroacetamido 1-paranitrofenil 1, 3 propanediol). Entre numerosos análogos preparados están la parahidroxi (7, 8, 9) y la 3,4-dihidroxi (9, 10) 3-fenilserinas.

* Este trabajo fue realizado siendo Asistente de investigaciones del doctor Aaron B. Lerner, Profesor de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Yale University, N. H., USA, con fondos de investigación de los National Institutes of Health, Bethesda, Md., USA, a quienes debo el reconocimiento por su ayuda y liberalidad, y su permanente interés.

** Agradezco, igualmente, los consejos y ayuda e interés del doctor Harold G. Cassidy, Profesor de Química, Yale University, New Haven, USA, y al doctor Miguel A. Fernández Refajo, actualmente Investigador Asociado de la Retina Foundation, Boston, USA.

Sin embargo, y muy recientemente, la dificultad de la síntesis de estos compuestos hidroxilados ha sido señalada por Hartung (11).

El problema fundamental es complejo: las fenilserinas tienen 2 carbonos asimétricos, existiendo 2 diastereoisómeros -treo y eritro- y cuatro configuraciones ópticamente activas. Su separación no es fácil; por ello interesa establecer para su preparación secuencias que den uno solo de los diastereoisómeros. Mayor dificultad presentan los derivados N-metilados, pues no es posible obtenerlos mediante la reacción de Erlenmeyer, condensación de un aldehído aromático con la glicocola, dando fenilserinas -; en dicha reacción es necesaria la presencia de un grupo amina primario, pues se forma como intermediario en la reacción una base de Schiff. La sarcosina y sus ésteres no reaccionan con igual facilidad (4). Se puede prever, teóricamente (12), la formación de compuestos cíclicos del anillo oxazolidina, como lo realizaron Havinga y Spitzer (13), al condensar el p-nitrobenzaldehído con el éster etílico de la sarcosina y aislar 3 de los 4 estereoisómeros teóricamente posibles. Sin embargo, esta síntesis y la separación sub-secuente de sus productos, no es sencilla (14).

Así, pues, hasta 1956 no se habían publicado métodos fáciles para la obtención de N-metil fenilserinas. Billet (15) preparó dos fenil O,N dimetilserinas a partir de los ácidos 2-bromo 3-metoxi correspondientes, y pudo demetoxilar con ácido bromhídrico para obtener las fenil N-metilserinas. Hajos (16) pudo demetoxilar las paranitrofenil Ometilserinas y obtener los hidroxiaminoácidos correspondientes. Lo anterior contrasta con el informe de Carter y Van Loon (17) de la descomposición de la fenilserina por calentamiento con el ácido bromhídrico.

Nuestra idea inicial fue utilizar el ácido 2-halo-3-hidroxi-3-fenil propiónico tal como lo realizó Knoop (3); este autor demostró, sin embargo, que este ácido reacciona con la metilamina produciendo una fenil iso-serina. Esto se debe a que se produce un ácido fenilglicídico, el cual reacciona con la amina abriendo su anillo epoxi entre el oxígeno y el carbono más alejado del grupo carboxílico (3). Pero esta reacción no es la única que ocurre: Forster y Rao (18) comunicaron la síntesis de cis (eritro) fenil serina por éste y otro método (reducción del ácido 2-triazo 3-hidroxi-3-fenil-propiónico) pero no aportaron pruebas adicionales de su estructura; el punto de fusión que informaron es igual al de la isoserina preparada y analizada por Knoop (3), y, además, el de su derivado O-metilado no es uniforme ni equiparable a los informados para los dos estereoisómeros (19).

Negoro (20) obtuvo treo-fenilserina a partir de una bromohidrina del ácido transcinámico, y comparó su producto con el obtenido por el método de Erlenmeyer: los puntos de fusión y el de la mezcla fueron idénticos.

Por otro lado, existirían problemas para la halogenación de ácidos cinámicos sustituidos por grupos activadores en el anillo (OH, OCH₃, NH₂), etc. (21). Para obviar el problema planteado por la formación del anillo epóxido y su apertura, me fue sugerida (21) la utilización de la etilenimina correspondiente, pues este anillo se abriría por hidrólisis ácida dejando el grupo amina vecino al carboxílico, o su éster. A priori consideré estos intermediarios difíciles de preparar y en algunos ensayos preliminares confirmé esta dificultad.

PARTE EXPERIMENTAL

Métodos.

I. Estudiamos la reacción del ácido 2-bromo 3-hidroxi-3-fenil-propiónico

con el amoniaco, en diversos solventes, y con el acetato y el carbonato de amonio, en agua; mediante la cromatografía sobre papel Whatman 2, usando como desarrolladores el de Shaw y Fox (22), el de Drell (23) y Butanol 4- Acido Acético 1-Agua 5, fase superior.

II. Realizamos la bromometoxilación del ácido para-metoxicinámico por el método de Buckles (24, 25) y el producto resultante (IIa) tratado por la metilamina de acuerdo con Bilet (15) dio 2- metilamino 3-metoxi 3-parametoxi-fenil propiónico (IIb). Sin embargo no pude aislar los aminoácidos por demetoxilación de IIb con ácido bromhídrico.

(Fórmula. Ver figura 1).

III. Formilamos la O.N. dimetilfenilserina (15), según el método de Du Vigneaud y Meyer (26), el ácido resultante (III a) fue nitrado a baja temperatura según Hajos (16) y obtuvimos 2-metil-formilamino 3-metoxi 3-paranitro-fenilpropiónico (IIIb) que pudimos hidrolizar y aislar a 1-metilamino 2-metoxi 2-paranitrofenilpropiónico (III c), pero sólo demetoxilar parcialmente a la serina correspondiente, ácido 2-Metilamino 3-hidroxi 3-paranitrofenilpropiónico, lo cual no permitió continuar la deseada secuencia, similar a la seguida por Holland (8) para la preparación de hidroxifenilserinas.

(Fórmula. Ver figura 2).

I. Se preparó ácido 2-Bromo-3-Hidroxi-3-fenilpropiónico (27) (I) que al recristalizar fundió a 125° - 126°C (sin corregir).

24.5 mg. de I en amoniaco concentrado (58%) da en 3 días a temperatura ambiente 3 manchas positivas con la ninhidrina usando el desarrollador de Shaw. Su R_f (movilidad) fue de 0.27, 0.19 y 0.04. El mismo resultado se obtuvo después de 15 días.

10 g. de I. se disolvieron en 60 cc. de amoniaco concentrado (58%) y

se dejaron a temperatura ambiente 10 días. Se evaporó la solución a presión reducida. Se lavó el producto sólido con alcohol y se filtró. El análisis cromatográfico muestra 2 manchas con el desarrollador de Shaw, la de mayor R_F se desplaza como la eritro-fenilserina (22); la otra, de aproximadamente la misma intensidad, de color más oscuro, pero tiene la movilidad de la 2ª del ensayo primero.

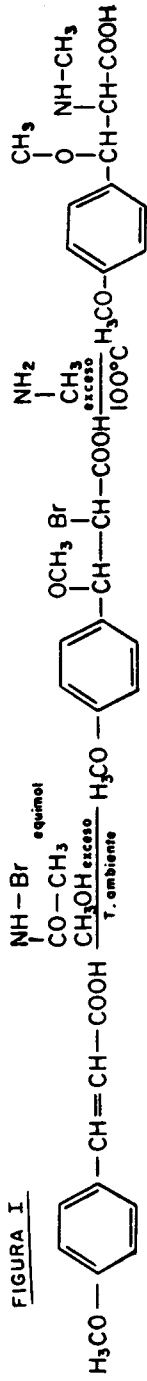
Utilizando amoniaco seco en alcohol etílico a ebullición se observaron a las 17 horas 4 manchas con un R_F de 0.59, 0.21, 0.14 y 0.02, con el desarrollador de Shaw, dando las fenilserinas controles trece 0.45 (0.02 menos) y eritro 0.30 (0.03 más). La solución de amoniaco seco en piridina, dimetilformanida y dioxano, no dio manchas positivas con ninhidrina.

Los ensayos con carbonato y acetato de amonio en solución y 24.5 mg. de I a temperatura ambiente no dieron compuestos positivos con ninhidrina. Calentando a 60 y 100° C, se observó coloración amarilla con el carbonato y roja con el acetato de amonio. Con éste se observaron 3 manchas similares a las producidas por el amoniaco y con el carbonato las 2 más rápidas. Se observó después de 4 horas, ácido bromhidroxi (I) sin reaccionar.

II a). *Acido 2-bromo-3-metoxi-3-parametoxifenil propiónico.*

A 17.8 g. de ácido p-metoxicinámico, disueltos en un exceso de alcohol metílico, se agregaron 13.8 g. de N-bromoacetamida (Arapahoe Chemicals Co.) en porciones a temperatura ambiente; se dejó la mezcla hasta el día siguiente, se redujo su volumen por evaporación a presión reducida y se agregó a éste 1.3 partes de agua. Por recristalizaciones repetidas del sólido obtenido con Alcohol etílico (95%) 1 p. y agua 4 partes, y recogiendo el producto que cristaliza primero, se ob-

FIGURA I

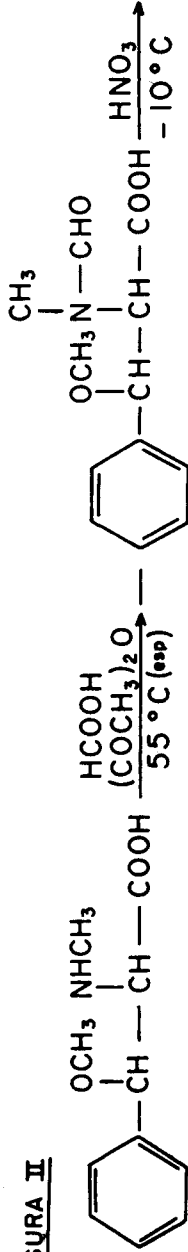


II

II a

II b

FIGURA II

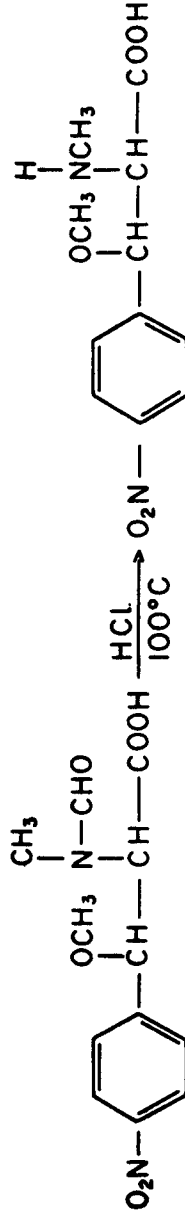


III

III a

III b

III c



tuvieron cristales con p. f. 149-151 (s. c.). Su análisis * dio: c = 45.21 y 45.47 H: 4.35 y 4.52 Br. 27.83 grupos metoxilo: 21.18. Calculado teóricamente C: 45.71, H: 4.50, Br.: 27.65 OCH₃: 21.45. Este análisis concuerda con la presencia de un 1% de ácido 2,3 dibromo-3-metoxifenil propiónico.

b) *Acido 2-metilamino-3-metoxi-3-parametoxifenil propiónico.*

El producto II a con exceso de metilamina (solución al 30%) calentado a 100° C, en tubo sellado, durante 4 horas, da, por evaporación de la solución, de color amarillo resultante, con eliminación del exceso de metilamina, filtración y adición de alcohol un polvo blanco que funde con descomposición a 208-210° C (s. c.). Recristalización de alcohol de 95° da p. f. 209-210° y el análisis de este producto fue c = 60.30 H = 7.26 N = 5.83 y 6.04, Metoxilo 25.99 N-metil 12.02 (calculado teóricamente C = 60.23 H = 7.16 N = 5.85 Metoxilo 25.94 N = metil 12.14).

Ensayos de demetoxilación de II b.

Al calentar II b con ácido bromhídrico concentrado, se produjo abundante descomposición y un producto marrón oscuro, negativo con la ninhidrina.

Hirviendo en agua con el equivalente de ácido bromhídrico para dos metoxilos se observó, al cabo de 3 horas, la aparición de 2 nuevos compuestos positivos a la ninhidrina, pero al cabo de 60 horas todavía se encontraba abundante cantidad de II b.

III. a) *Formil O,N dimetil fenilserina.*

20.5 g. de O,N dimetilfenilserina obtenida del ácido 2-bromo 3-metoxi 3-fenil propiónico de punto fusión alto (24) según el procedimiento de

* Los análisis fueron realizados por Schwartzkopf Microanalytical Laboratories, Woodside, N. Y., USA.

Billet (15), se disolvieron en 200 cc. de ácido fórmico (60 cc. técnico y 140 al 98%) y se añadieron 66 cc. de anhídrido acético (práctico). La temperatura subió a 55° C y permaneció unos 10 minutos por encima de 50° C y luego bajó; se dejó la mezcla a temperatura ambiente. Al día siguiente se evaporó entre 38 y 50° C a presión reducida hasta consistencia de jarabe. Se añadió ácido clorhídrico normal frío y se dejó en un gabinete frío 3 días. Se recogieron 17.7 g. de sólido (76.1%) y se recristalizó de 450 cc. de agua, tratando con carbón animal y filtrando. Se obtuvieron 7.7 g. de cristales con punto de fusión 134-5° C (s. c.). Una muestra recristalizada de agua dio un punto de fusión 135-135.5° C, secada al vacío (4 horas 100° C) sobre pentóxido de fósforo dio el siguiente análisis: C = 61.02 H 6.38; calculado teóricamente C = 60.75 H = 6.33.

b) *Formil O,N dimetil-3-paranitrofenilserina.*

3 g. de III a se añadieron en pequeñas porciones, y con buena agitación mecánica a 10 cc. de ácido nítrico fumante mantenido entre -10 y -15° C durante una hora. La mezcla se dejó 2 horas más, siendo la temperatura entonces 0° C; se añadió agua fría bajo refrigeración y buena agitación (manteniendo la t° por debajo de 0° C) hasta completar 100 cc. Se obtuvo un precipitado que se dejó en gabinete frío durante la noche. Filtrado y secado pesó 2.4 g. (67.2%) y tuvo un punto de fusión 168-170° C (s. c.). Recristalizado de 75 cc. de agua dio 1.8 g. (50%). La muestra para análisis se recristalizó dos veces de agua y tenía un punto de fusión de 180-81° C (con descomposición). Análisis: C = 50.94 H = 5.17 N = 9.91%; requiere por cálculo C = 51.07 H = 5.00 N = 9.93%.

c) 3-*p*-nitrofenil O,N dimetilserina. 0.23 g. de II b se suspendieron en 5 cc. de ácido clorhídrico aproximadamente 3N; se calentó 2 horas a 100° C; el producto se disolvió a la hora y media. Se enfrió y se añadieron 5 cc. de solución 2 N de soda cáustica, luego acetato de sodio hasta un pH aproximado a 5. Se produjo precipitación. Se filtró, lavó con agua y luego con acetona y se secó. Pesó 178.7 mg. (66.7%). Punto de fusión: 265° C. Su análisis fue: C = 51.72 H 5.56 N: 11.28%; calculado teóricamente C: 51.96 H: 5.55 N = 11.02%.

d) Ensayo de demetoxilación. 500 mg. de II b se suspendieron en 5 cc. de ácido bromhídrico concentrado. Se calentó hasta 140°, subiendo una vez a 180° C, durante 3½ horas. Al día siguiente se observó abundante cristalización. Se filtró y se lavó con un poco de agua. Pesó 310 mg. Se disolvieron en 5 cc. de ácido clorhídrico normal que se llevó a pH 5 con acetato de sodio. Se obtuvieron 139 mg. El punto de fusión subió de 230 a 246° C. Su análisis mostró abundante (2/3 partes) de aminoácido sin demetoxilar, en cromatografía sobre papel usando butanol 4-ácido acético-1-agua 5.

RESUMEN

Estudiamos los productos, el curso de la reacción del ácido 2-bromo-3-hidroxi-3-fenil propiónico con el amoniaco y comprobamos que se producen varios compuestos, entre ellos presumiblemente, igual R_F en tres desarrolladores, eritrofenilserina.

Preparamos los siguientes intermedios para una síntesis de hidroxifenilserinas:

1) Acido 2-bromo 3-metoxi 3-*p*-metoxifenilpropiónico p. f. 149-51° C (s. c.).

2) Acido 2-metilamino 3-metoxi 3-*p*-metoxifenilpropiónico p. f. 209-210° C.

3) Acido 2-formilmetilamino 3-metoxi 3-fenil propiónico p. f. 135-135,5° C.

4) Acido 2-formil metilamino 3-metoxi 3-*p*-nitrofenil propiónico p. f. 180-181° C.

5) Acido 2-metilamino 3-metoxi 3-*p*-nitrofenil propiónico p. f. 265° C.

Pero no logramos el aislamiento de productos demetoxilados.

SUMMARY

We have studied the reaction of the products of 2-bromo-3-hydroxy-3-phenyl propionic acid with ammonia, and demonstrated that several compounds are formed, among them presumably (same R_F in three solvent systems) erythro phenyl serine.

We prepared the following intermediates for a synthesis of *p*-hydroxyphenyl N-methyl serine:

1) 2-Bromo 3-Methoxy 3-*p*-methoxyphenyl propionic acid m. p. 149-151 (Unc.).

2) 2-Methylamino 3-methoxy 3-*p*-methoxyphenyl propionic acid m. p. 209-210.

3) 2-Formyl methylamino 3-methoxy 3-phenyl propionic acid m. p. 135-136° C.

4) 2-Formyl methylamino 3-methoxy 3-*p*-nitrophenyl propionic acid m. p. 180-1° C.

5) 2-Methylamino 3-methoxy 3-*p*-nitrophenyl propionic acid m. p. 265° C.

But were unable to isolate the products from demethoxylation.

BIBLIOGRAPHY

1. Perea-Sasiain, J. — *Rev. Fac. Med.* **34**: 25 (1966).
2. Rosenmund, K. W., y Dornsafft, H. — *Ber.* **52B**, 1734 (1919).
3. Knoop, F. — *Ber.* **52 B**, 2266. (1919).
4. Dalgleish, C. E., y Mann, F. G. — *J. Chem. Soc.* 1947, 658.
5. Dalgleish, C. E. — *J. Chem. Soc.* 1949, 90.
6. Rebstock, M. C., Crooks Jr., H. M. Controulis J. y Bartz, Q. R. *J. Am. Chem. Soc.* **71**: 2458 (1949).
7. Bergmann, E. D., Bendas, H., y Taub, W. — *J. Chem. Soc.* 1951, 2673.
8. Holland, D. O., Jenkins, P. A., y Naylor, J. H. C. — *J. Chem. Soc.* 1953, 273.
9. Bolhoffer, W. A. — *J. Am. Chem. Soc.* **76**: 1322 (1954).
10. Ehrhart, G., y Herning, I. — *Ber.* **87**, 892 (1954).
11. Hartung, W. H., Mattocks, A. N., y Ellin, R. I. — *J. Pharm. Sci.* **53**, 550 (1964).
12. Phillips, A. P. — Comunicación personal, Nov. 25, 1958.
13. Havinga, E., y Spitzer, E. L. M. T. — *Rec. trav. chim.* **76**, 523, 1957.
14. Havinga, E. — Comunicación personal. Dec. 13, 1958.
15. Billet, D. — *Compt. rend. Acad. Sci.* **242**, 2159 (1956).
16. Hajos, A. — *Acta chim. Acad. Sci. hung.* **21**, 262, (1959).
17. Carter, H. E., y Van Loon, E. J. — *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 1077 (1938).
18. Forster, M. O., y Rao, K. A. N. — *J. Chem. Soc.* 1926, 1947.
19. Kollonitsch, J., Hajos, A., Gabor, V., y Kraut, M. — *Acta Chim. Acad. Sci. hung.* **5**, 18 (1954).
20. Negoro, K. — *J. Chem. Soc. Japan* **73**, 10 (1952).
21. Grovenstein, Jr., E. — Comunicación personal. Octubre 21 de 1958.
22. Shaw, K. N. F., y Fox, S. W. — *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3417 (1953).
23. Drell, W. — *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 5429 (1955).
24. Buckles, R. F., Filler, R., y Hiltman, L. *J. Org. Chem.* **17**, 233 (1952).
25. Buckles, R. E. — Comunicación personal. Ene. 7, 1959.
26. Du Vigneaud, V., y Meyer, C. E. — *J. Biol. Chem.* **98**, 302 (1932).
27. Read, J., y Williams, M. M. — *J. Roy Soc. N. S. - Wales*, **51**, 558 (1917).

EXPERIENCIA CLINICA: KANAMICINA A DOSIS BAJAS EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO *

Por

Hernando Rocha Posada, **

Jaime Saravia, **

Milton Argüello ***

y

Carlos E. Cortés B. ***

INTRODUCCION

La Kanamicina, descubierta en el Japón por Hamao Umezawa y col. en 1957 (22-Cit. 5), es un antibiótico básico, derivado del *Streptomyces kanamyceticus* (5). Ha probado ser activo frente a micobacterias (22), gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos, demostrando al mismo tiempo poseer un espectro bastante específico (10). Bacterias del tipo del Gonococo (21), del Estafilococo coagulasa positiva, *Klebsiella aerobacter*, *Escherichia*

coli, *Proteus*, especialmente el *vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigellas* y *Salmonellas*, están comprendidas dentro de su espectro (3, 7, 6, 11, 17, 21, 22, 23, 24, 25). El estreptococo y el *Diplococcus pneumoniae* son menos sensibles a la acción del antibiótico (19). Fundamentalmente su efecto es bactericida (10). Su amplio espectro y su excelente excreción urinaria (20) han permitido usarlo extensamente en infecciones del tracto urinario, las cuales son producidas en su mayoría por bacterias Gram-negativas (Cit. 8).

La Kanamicina es rápidamente absorbida cuando es administrada por vía intramuscular o subcutánea y pobremente cuando lo es por vía oral. No presenta toxicidad con dosis de 1-2 gramos diarios, sin exceder un total de 40 gms., después de los cuales puede producir un daño permanente del VIII par, conduciendo a la sordera definitiva.

* Trabajo realizado en la Unidad de Patología Infecciosa de la Sec. de Med. U. Nal. Hospital de San Juan de Dios de Bogotá, sustentado con donación de los Laboratorios Bristol.

** Instructores Asociados de Medicina. Directores de la Unidad de Patología Infecciosa.

*** Residentes 2 de Medicina.

Es el presente estudio la observación de un grupo seleccionado de pacientes con diferentes tipos de infección urinaria, a quienes se trató con la mitad de la dosis usualmente recomendada de Kanamicina.

MATERIALES Y METODOS

Se estudió un total de 35 pacientes de ambos sexos, hospitalizados en la Sección de Medicina Interna del Hospital de San Juan de Dios de Bogotá. Todos los pacientes fueron adultos y seleccionados de acuerdo con el siguiente criterio:

a) Con diagnóstico clínico y bacteriológico de infección urinaria aguda o crónica;

b) Sin evidencia de obstrucción de las vías urinarias;

c) Sin cateterización a permanencia, y

d) Sin retención de nitrogenados.

La comprobación de la infección urinaria se hizo mediante urocultivo cuantitativo por la técnica de diluciones y su siembra en medios adecuados para bacterias Gram-negativas y Gram-positivas. Siguiendo el criterio de Kass (12), se seleccionaron aquellos pacientes con recuentos superiores a 100.000 colonias por cc. de orina.

Las muestras fueron colectadas de la primera orina de la mañana, de la parte media de la micción luego de lavado genital cuidadoso. Ninguna fue obtenida por cateterización. Las cepas bacterianas, debidamente identificadas, se sometieron a pruebas de sensibilidad a diversos quimio-antibióticos mediante discos, y a la Kanamicina por el método de las diluciones.

A cada paciente se le elaboró una historia clínica haciendo énfasis en el antecedente de tratamientos previos con quimio-antibióticos. Se les practicó estudio radiológico de las vías urinarias mediante urografía y/o pielo-

grafía, con criterio diagnóstico y para descartar una eventual obstrucción alta del tracto urinario. Conjuntamente se estudiaron los niveles sanguíneos de creatinina y nitrógeno ureico, con los cuales se descartó cualquier grado de uremia. Finalmente, a 18 pacientes se les practicó biopsia renal percutánea con criterio diagnóstico. Una vez satisfecho este estudio, los pacientes fueron tratados con Kanamicina* a la dosis de 250 mgs. por vía I. M. cada 12 horas por un período de 7 días, sin tener en cuenta resistencia o sensibilidad al antibiótico. La bacteriuria fue controlada mediante cultivos practicados los días 3, 10 y 15 después de iniciado el tratamiento, siguiendo el mismo criterio adoptado inicialmente. Se consideraron fracasos aquellos casos en los cuales persistió la bacteriuria al 10º y 15º días y como éxitos los casos en los que ésta desapareció o fue inferior a 10.000 col. por cc., en el mismo período de tiempo. También fueron controlados clínicamente todos los pacientes, poniéndose cuidado a las manifestaciones secundarias debidas a la acción del medicamento.

RESULTADOS

Del total de pacientes estudiados, 27 fueron mujeres y 8 hombres, con edades que oscilaron entre los 15 y los 80 años (Cuadro I). Fue notorio el predominio de la infección en mujeres, especialmente de la quinta década.

Con el empleo de los diferentes métodos paraclínicos, sólo nos fue posible establecer un diagnóstico exacto de localización de la infección en 12 casos (34.2%); en los demás, los resultados radiológicos e histológicos no fueron concluyentes. Con el fin de precisar ese diagnóstico se practicó biopsia renal y estudio radiológico a 15, estudio radiológico exclusivamen-

* Kantrex, gentilmente suministrado por Laboratorios Bristol.

te a 15 (urografía a 30 pacientes: 85.6%), biopsia renal aislada a 3 y sólo a 2 pacientes no fue posible practicarles ninguno de estos estudios. En esta forma se concluyó en infección urinaria simplemente en 23 (65.7%), pielonefritis crónica por histopatología y radiología en 4 (11.4%), pielonefritis crónica histopatológica en 3 (3.5%), pielonefritis aguda histopatológica en 1 (2.8%) y pielonefritis crónica radiológica en 4 (11.4%). (Cuadro II).

De los 35 casos tratados, en 21 (60%), se obtuvo control de la bacteriuria. En este grupo de éxitos la infección era producida por un solo germen en 13 (61.9%) y por asociación de 2 o más en 8 (38%).

De los 14 casos en los cuales no fue posible controlar la bacteriuria, en 7 (50%) la infección era mixta (Cuadro III). Casi la totalidad de las infecciones eran producidas por gérmenes Gram-negativos, con franco predominio de la *Escherichia coli* y la *Klebsiella aerobacter*. (Cuadro IV).

Del total de cepas aisladas, que ascendió a 53, se les practicó antibiograma con Kanamicina a 38, de las cuales 23 correspondían a casos exitosamente tratados y 15 a los fracasos. Del primer grupo, 22 de las 23 (95.5%) cepas estudiadas, eran sensibles al antibiótico, en tanto que en el segundo grupo lo eran 11 de las 15 cepas (73.3%).

En 11 pacientes pudo establecerse que habían recibido anteriormente quimio-antibióticos aislados o asociados por un período más o menos largo de tiempo (Estreptomina, Penicilina, Mandelato de metanamina, Sulfadiazina, Cloranfenicol, Tetraciclina, Sulfametoxipiridazina, Sulfisoxazole, etc.); luego del tratamiento de 7 días con Kanamicina la bacteriuria desapareció en 8 (70.9%) y en 3 persistió (29.1%).

El control bacteriológico, practicado al tercer día del tratamiento, no fue estadísticamente diferente en los casos de éxito y de fracaso, habiéndose encontrado negativo en el 85.7% de los primeros y en 78.5% de los segundos.

COMENTARIOS

En la actualidad existen razones de mucho interés para considerar a las infecciones del tracto urinario como una de las enfermedades de mayor interés clínico. Ello es debido a su extraordinaria frecuencia y a que la gran mayoría de las infecciones son crónicas, comúnmente asintomáticas. Este hecho hace que su diagnóstico sea difícil y que su tratamiento, por lo general tardío, sea frecuentemente ineficaz.

Como lo hemos venido observando desde hace varios años, la mayor incidencia de infecciones urinarias se presenta en pacientes del sexo femenino. Ahora bien, debido al hecho de que este hospital sólo admite pacientes mayores de 12 años, no hemos observado un mayor número de infecciones agudas, las cuales, bien es sabido, son más frecuentes en la primera década de la vida.

A pesar de haber utilizado varios métodos encaminados a establecer un diagnóstico exacto de localización de la infección, éste sólo fue posible en un reducido número de casos; la mayoría entonces, es referida bajo la denominación genérica de infección urinaria. Las razones para ello se deben a que la biopsia renal percutánea tiene un valor relativo en este tipo de infección, que bien puede ser focal o localizada en el riñón opuesto al de la biopsia. Igualmente, el estudio radiológico tiene sus limitaciones diagnósticas que dependen del procedimiento técnico, de la interpretación y del estado evolutivo del proceso.

Los agentes causales aislados más frecuentemente fueron bacterias Gram-negativas, con predominio de la *Escherichia coli*, *Klebsiella aerobacter* y *Proteus*. Estos hallazgos están de acuerdo con los de la mayoría de los autores y con las observaciones informadas por nosotros anteriormente (4, 15, 16). Es de todos conocido que las infecciones mixtas generalmente son rebeldes al tratamiento (4); ahora bien, en nuestra observación, aunque no es significativa la diferencia entre los casos con infección mixta que respondieron favorablemente y los que fracasaron, podemos deducir que la asociación bacteriana fue un factor desfavorable en el tratamiento en estos pacientes.

El control del 60% de estas bacteriurias crónicas, obtenido con dosis del antibiótico, podemos considerarlo muy satisfactorio, ya que las mejores estadísticas referidas sitúan los éxitos entre el 75 y 78%, utilizando dosis de 1 gm. (14, 8). Este resultado, comparado con el 40 a 50% de éxitos en los casos tratados con Cloranfenicol (15, Cit. 14), el 57% de los tratados con Tetraciclina (Cit. 14), el 66% usando compuestos Sulfamídicos (18), el 40% con derivados de la Oxitetraciclina (16), el 53 a 70% con derivados de la serie 1-8 Nephithiridine (1, 13), son altamente satisfactorios, dados los múltiples factores que dificultan el tratamiento de la infección urinaria crónica.

Como se anotó inicialmente, los fenómenos tóxicos a nivel del VIII par aparecen sólo cuando se administran dosis totales superiores a los 40 gramos. La dosis por nosotros empleada permitiría una aplicación del antibiótico por periodos de tiempo más prolongados, con real beneficio para el paciente.

En cuanto a la sensibilidad a la Kanamicina de las cepas aisladas, es importante hacer notar que la mayoría de las mismas se mostraron sensibles al antibiótico, correspondiendo el mayor porcentaje de sensibilidad a las bacterias del grupo de éxitos.

Destacamos la inutilidad del control bacteriológico del tercer día, cuando el paciente está recibiendo el medicamento, pues no se demostró una diferencia significativa entre los controles de este día en los pacientes considerados finalmente como éxito o fracaso terapéutico. También es importante destacar el éxito logrado en pacientes que no habían respondido a otras medicaciones, ya que, como se anotó previamente, de 11 casos tratados anteriormente con diferentes quimio-antibióticos, en 8 los urocultivos se negativizaron en el plazo previsto.

Finalmente, debemos anotar que en ninguno de los pacientes referidos se observaron manifestaciones de intolerancia o toxicidad atribuibles al medicamento.

RESUMEN

Se estudiaron 35 pacientes con diferentes tipos de infección urinaria, los cuales fueron tratados con Kanamicina a la dosis de 500 mgs. por día durante 7 días. Fue posible de esta manera controlar el 60% de las bacteriurias del grupo en mención. Este resultado es considerado satisfactorio por los autores.

Con la dosis empleada no se observaron manifestaciones secundarias atribuibles al medicamento. A esta dosis es posible administrarlo por un período de tiempo más prolongado que lo habitual.

BIBLIOGRAFIA

1. Barlow, A. M. — "Nalidixic Acid in infections of urinary tract. Laboratory and clinical investigations". Brit. Med. J., 5368: 1308, Nov. 23, 1963.
2. Bunn, P. A., Baltch, A., and Krajnyak, O. "Clinical experiences with Kanamycin". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 109, 121, Sep. 30, 1958.
3. Cediél, R. A., Chalem, F., Rocha, P. H., Saravia, G. J. — "Pielonefritis". Rev. Fac. Med. Bogotá, 32 (3): 51-85, julio-sep., 1964.
4. Cediél, R. A., Saravia, G. J., Rocha, P. H., Chalem, F., y Verástegui, G. — "Aspectos bacteriológicos de la infección urinaria". El Médico, 10-8, julio, 1963.
5. Cron, M. J., Fardig, O. B., Johnson, D. L., Palermi, T. A., Tynda, J. M., and Lein, J. — "The chemistry of Kanamycin". Ann. of the New York Ac. of Sci.: 76 (2): 27-30, Sep. 30, 1958.
6. Cronk, G. A., and Naumann, D. E. — "Clinical and laboratory studies with Kanamycin". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 308-318, Sep. 30, 1958.
7. Davis, F. G. — "Clinical evaluation of the new antibiotic: Kanamycin". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 129-135, Sep. 30, 1958.
8. Dube, A. H. — "Kanamycin in the treatment of chronic urinary tract infections". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 265-270, Sep. 30, 1958.
9. Edward, S. M. — "Resistant infections of the urinary tract with special reference to a new urinary antiseptic and pyelonefritis lenta". J. of An. Ger. Soc., XI (10): 975, Oct. 1965.
10. Gourevich, A., Rossomano, Z. V., Puglis, T. A., Tynda, J. M., and Lein, J. — "Microbiological Studies with Kanamycin". Ann. of the New York Ac. of Sci. 76 (2): 31-41. Sep. 30, 1958.
11. Ichikawa, T. — "Kanamycin treatment of urinary infections". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 242-264, Sep. 30, 1958.
12. Kass, E. H. — "Bacteriuria and diagnosis of infections of urinary tract". Arch. Int. Med. 100: 709, 1957.
13. Mequaid, W., Jichiński, D., and Macis, R. — "Nalidixic acid in urinary infections". Brit. Med. J., 5368: 1311, Nov. 25, 1963.
14. Petersdorf, R. G. — "Failure of prolonged treatment of chronic urinary tract infections with antibiotics". New Eng. J. of Med., 267: 999, 1962.
15. Rocha, P. H. — "Uso de cloranfenicol en infecciones del tracto urinario". (En prensa), 1966.
16. Rocha, P. H. — "Empleo de la 6 Metileno-Hidroxitetraciclina (Metaciclina) en infecciones crónicas del tracto urinario" (En prensa), 1966.
17. Rogin, J. R. — "Kanamycin (topical) in pyodermias". Ann. of the New York Ac. of Sci. 76 (2): 228-229, Sep. 30, 1958.
18. Switzer, S. — "The clean voided urine culture in surveying populations for urinary tract infections". Lab. Clin. Med., 55: 557, 1960.
19. The Committee of Chemot. for Tuberc. Tokyo, Japan. — "Clinical studies of Kanamycin treatment of pulmonary tuberculosis". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 166, Sep. 30, 1958.
20. Tisch, D. E., Hufteen, J. B., and Dickison, H. L. — "Pharmacological studies with Kanamycin". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 44-65, Sep. 30, 1958.
21. Thurman, W. G., and Platou, R. V. — "Some experiences with Kanamycin in the treatment of Salmonella and Shigella infections". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 230-234, Sep. 30, 1958.
22. Umezawa, H., Ueda, M., Maeda, K., Yagashita, K., Kondo, S., Okani, Y., Utahara, R., Osato, Y., Mitta, K., and Takeuchi, T. — "Production and isolation of new antibiotic, Kanamycin". J. Antibiotic, Japan, 10: 181, 1957.
23. Wright, K. W. — "Observation on the use Kanamycin in patients in a Tuberculosis Hospital". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 157-162, Sep. 30, 1958.
24. Yow, M. D., and Womack, K. — "The use of Kanamycin in a Staphylococcal epidemic infants and children". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 263-371. Sep. 30, 1958.
25. Yow, E. M., and Monzon, O. T. — "Laboratory and clinical evaluation of Kanamycin in resistant bacterial infections". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 372-390. Sep. 30, 1958.

CUADRO I
FRECUENCIA DE LA INFECCION URINARIA
DE ACUERDO A LA EDAD Y AL SEXO

Edad	Sexo		Total
	Masc.	Fem.	
1ª Década	—	—	—
2ª Década	—	4	4
3ª Década	—	4	4
4ª Década	1	2	3
5ª Década	3	7	10
6ª Década	—	6	6
7ª Década	3	2	5
8ª Década	1	1	2
9ª Década	—	1	—
Total	8	27	35

CUADRO II
DIAGNOSTICO
CLINICO-RADIOLOGICO-HISTOPATOLOGICO

Diagnóstico	Exitos	Fracasos	Total
Infección urinaria	14	9	23
Pielonefritis crónica (biopsia)	1	2	3
Pielonefritis crónica (biopsia) + Rx	4	—	4
Pielonefritis aguda (biopsia)	1	—	1
Pielonefritis crónica (Rx)	1	3	4
Total	21	14	35

CUADRO III
TIPOS DE INFECCION

Forma	Exitos	Fracasos	Total
Simple	13	7	20
Mixta:			
2 gérmenes	7	6	13
3 gérmenes	—	1	1
4 gérmenes	1	—	1
Total	21	14	35

CUADRO IV
BACTERIAS AISLADAS FRECUENCIA

Bacteria	Exitos	Fracasos	Total
Escherichia coli	9	7	16
Klebsiella aerobacter	7	4	11
Escherichia freundii	5	2	7
Proteus mirabilis	4	3	7
Paracoli	3	2	5
Alcaligenes fecalis	2	—	2
Proteus morg.	—	1	1
Estreptococo Fec.	—	1	1
Proteus vulgaris	1	—	1
Estafilococo (coagulasa +)	—	1	1
Escherichia intermedia	—	1	1
Total	31	22	53

CUADRO V
SENSIBILIDAD BACTERIANA A LA KANAMICINA

Bacteria	Exitos		Fracasos		Total	
	Resist.	Sensib.	Resist.	Sensib.	Resist.	Sensib.
Escherichia coli	1	5	1	4	2	9
Escherichia freundii	—	5	1	1	1	6
Klebsiella aerobacter	—	4	1	1	1	5
Paracoli	—	3	—	2	—	5
Proteus mirabilis	—	3	1	1	1	4
Proteus vulgaris	—	1	—	—	—	1
Proteus morgani	—	—	—	1	—	1
Escherichia intermedia	—	—	—	1	—	1
Alcaligenes fecalis	—	1	—	—	—	1
Total	1	22	4	11	5	33

USO DEL CLORANFENICOL EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO *

Por
Hernando Rocha Posada **

El tratamiento de las infecciones del tracto urinario es médico, quirúrgico y médico-quirúrgico. El primero se ha ampliado extraordinariamente en los últimos años debido a la continua aparición de drogas químio-antibióticas, que en un variable número de casos crónicos son capaces de controlar la bacteriuria y de curar la casi totalidad de los casos agudos.

La forma crónica de infección sigue en frecuencia a las infecciones del tracto respiratorio (14) y por ser comúnmente asintomática, es la más infrecuentemente diagnosticada (8). Los casos agudos, poco frecuentes en adultos, en relación con su elevada incidencia en infantes, no tienen mayor dificultad diagnóstica, clínica y bacteriológica. Las formas crónicas por el contrario, deben buscarse minuciosamente, especialmente en pacientes hipertensos o con anomalías del sedimento urinario (proteinuria, piuria y

/o bacteriuria). Hoy ante cualquiera de estas dos eventualidades se impone un urocultivo cuantitativo, con el cual es posible discernir sobre las bacteriurias verdaderas y las contaminaciones.

Con tal conocimiento será posible entonces instaurar un tratamiento racional, habitualmente químio-antibiótico, como forma de controlar la bacteriuria. Ocasionalmente debe asociarse al tratamiento quirúrgico, cuando se demuestran lesiones congénitas o adquiridas intraluminales o extraluminales del tracto urinario, generalmente responsables de la persistencia y recidiva de la infección.

La opinión acerca de si la bacteriuria asintomática debe tratarse o no, es todavía motivo de controversia (5, 7, 10, 13). En U. S. A. (7) y entre nosotros (13) se ha demostrado un mayor porcentaje de partos prematuros en grupos de embarazadas con bacteriuria no tratada que en grupos de tratadas. Además, si bien las lesiones histológicas crónicas del tracto urinario no regresarán con el tratamiento médico, si es posible, mediante un control cuidadoso y metódico, evitar su progreso.

* Trabajo llevado a cabo en la Unidad de Patología Infecciosa de la Sección de Medicina Interna. Universidad Nacional. Hospital de San Juan de Dios de Bogotá. Con subvención económica de los Laboratorios McKesson de Colombia.

** Instructor Asociado de Medicina Interna. Director de la Unidad de Patología Infecciosa.

Teniendo en cuenta este aspecto, en la Unidad de Patología Infecciosa se han ensayado y ensayan varios quimio-antibióticos de uso común, así como otros todavía no disponibles en el comercio, con el fin de valorar su eficacia en el control de la bacteriuria crónica. Uno de esos ensayos clínicos es el que se refiere en el presente trabajo.

MATERIALES Y METODOS

Con el objeto mencionado, se seleccionaron treinta pacientes adultos, de ambos sexos (27 mujeres y 3 hombres), hospitalizados en la Sección de Medicina Interna del Hospital de San Juan de Dios de Bogotá. Fueron incluidos aquellos casos con infección urinaria crónica y aguda que no presentaron condiciones anatómicas congénitas o adquiridas causantes de persistencia de la infección, especialmente obstrucciones, sin sonda a permanencia y con niveles nitrogenados dentro de límites normales.

Las muestras de orina se tomaron sin cateter, de la primera micción de la mañana y directamente en tubos estériles de la mitad de la micción. Luego se sembraron en medios adecuados utilizando la técnica de la dilución, con siembra en agar-McConkey para recuento de gérmenes gram-negativos, y por medio del extendido, mediante asa de platino milimetrada en agar-sangre, para recuento de gram-positivos.

Luego se trataron con tres gramos de cloranfenicol* por día repartidos en cuatro dosis durante siete días, los pacientes que llenaron los requisitos mencionados y cuyos recuentos por cc. de orina, de acuerdo con criterio establecido por Kass (8) y Jackson (6), fueran de 100.000 o más bacterias. Se practicaron controles bacte-

riológicos al 10° y 15° día de iniciado el tratamiento, adoptando el mismo criterio técnico que para el recuento inicial.

Conjuntamente fue valorada la actividad antibacteriana de la droga frente a cepas de *Estafilococo*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*, utilizando la técnica de las diluciones en tubo. Se hizo comparativamente con Succinato de Cloranfenicol.

RESULTADOS

Del total de 30 pacientes observados, en 12 (40%) fue posible controlar satisfactoriamente la bacteriuria (cuadro I); de ellos, 2 eran casos agudos, los cuales además mejoraron clínicamente con descenso de la temperatura y desaparición de los síntomas generales y urinarios (astenia, anorexia, polaquiuria, dolor lumbar, etc.) a las 48-72 horas.

Los 18 casos en los cuales la terapéutica fracasó, eran todos crónicos y los recuentos bacterianos fueron persistentemente muy elevados (cuadro II). Aunque se practicó control clínico en todos, sólo fueron posibles de evaluación los dos casos agudos mencionados, ya que las formas crónicas eran asintomáticas desde el punto de vista urinario, si bien muchos presentaban síntomas debidos a la nefropatía inflamatoria crónica, especialmente hipertensión, no modificables con la terapia antibiótica.

Como era de esperar, todos los casos eran producidos por bacterias gram-negativas, con el predominio de la *Escherichia coli*. Menos frecuentemente se hallaron *Escherichia intermedium*, *Klebsiella aerobacter*, *Paracoli*, bacterias del género *Proteus*, *Escherichia freundii*, *Alcaligenes fecalis* y *Pseudomonas aeruginosa*. Asociaciones de 2 o más bacterias se observaron en 4 de los 12 éxitos y en el mismo número de los 18 fracasos. Es interesante des-

* Proporcionado gentilmente por los Laboratorios McKesson de Colombia.

tacar que una buena proporción de los casos que fracasaron variaron el germen en el curso de la observación (50%); en otros se agregó al inicialmente demostrado otro germen (16.6%) y sólo 6 no presentaron modificación alguna (33.3%).

Las pruebas de sensibilidad "in vitro", mediante diluciones progresivas en tubo, comparando el Cloranfenicol usado en el ensayo clínico y el Succinato de Cloranfenicol, demostraron mayor poder antibacteriano del primero. Fue así como de las 138 cepas estudiadas, en 101 (73.1%) la concentración antibiótica requerida para inhibición del crecimiento bacteriano o concentración inhibitoria mínima (C.I.M.) fue menor para el Cloranfenicol que para el Succinato; frente a 33 cepas (23.1%) la C.I.M. fue semejante y sólo en 4 oportunidades (2.8%) la dosis inhibitoria del Succinato fue menor.

COMENTARIOS

La extraordinaria frecuencia en nuestro medio de infecciones del tracto urinario, generalmente crónicas y asintomáticas, impone un cuidadoso análisis del problema por parte de los médicos generales y especializados. Una vez establecido el diagnóstico de infección urinaria y si es posible de su localización, deben contemplarse aspectos importantísimos como son la conducción del tratamiento, su exacta valoración y el control ulterior, que generalmente debe prolongarse por años. Descartado todo problema de orden quirúrgico, queda como único posible el tratamiento médico usualmente antibiótico o quimio-terápico. En tratándose de infecciones crónicas del tracto urinario, la opinión en general es desalentadora. La droga ideal, es decir aquella exenta de toxicidad, de amplio espectro de acción, con poder bactericida, de fácil administra-

ción, que proporcione elevados niveles sanguíneos con dosis bajas, de buena eliminación renal y suficiente concentración en el parénquima renal, de bajo costo y empleo prolongado sin efectos nocivos, no ha sido producida. Sin embargo existen muchos medicamentos dentro del arsenal terapéutico que pueden emplearse, bien aisladamente o asociados, como único medio para controlar la infección en estos pacientes. Estadísticamente, un control efectivo de la bacteriuria se ha logrado en el 75% de los casos tratados con Kanamicina, en el 57% con tetraciclina, en el 66% utilizando compuestos sulfamidicos (15), en el 40% utilizando derivados de la Oxitetraciclina (12), entre el 53 y el 70% usando derivados de la serie 1,8 *Naphthyridine* (1, 9). Con Cloranfenicol (7) la efectividad llega al 50%, cifra ésta ligeramente superior a la demostrada en esta experiencia.

Es importante destacar el gran predominio del sexo femenino (27 mujeres y 3 hombres), lo cual hemos venido observando desde hace varios años y que es lo que ocurre en otras partes del mundo. También es de destacar el hecho de que en el grupo que respondió favorablemente había predominio de infecciones producidas por bacterias coliformes y pocos casos con presencia de *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*, que es bien sabido son más difíciles de erradicar. En cambio estas dos bacterias se hallaron presentes en un mayor número de casos del grupo que fracasó. En observaciones anteriores (12) no hemos encontrado predominio de cepas bacterianas que puedan considerarse responsables del fracaso terapéutico. De todas maneras como nuestras observaciones no son lo suficientemente grandes a este respecto como para concluir definitivamente, considérase necesario estudiar y correlacionar un mayor número de casos producidos por estas bacterias.

También se observó en el grupo de fracasos la modificación de la cepa bacteriana en el transcurso del tratamiento o se agregó una nueva cepa (cuadro II). Ante tal circunstancia algunos autores recomiendan asociar 2 o más drogas como medio de combatir la infección (4). Este cambio bacteriano, así como la asociación de 2 o más gérmenes, en sí conlleva dificultad en la esterilización de la orina (2). Mas esto no es lo que ha ocurrido con estos grupos de pacientes, los cuales mostraron 4 casos de asociación bacteriana tanto en los fracasos como en los éxitos.

Finalmente cabe mencionar la significativa diferencia del poder anti-

bacteriano "in vitro" de dos compuestos de Cloranfenicol de uso corriente en nuestro medio.

RESUMEN

Se relata el efecto terapéutico del Cloranfenicol sobre la bacteriuria crónica y aguda de 30 pacientes hospitalizados en quienes se demostró una infección urinaria. Además se consignaron los resultados obtenidos luego de estudiar comparativamente "in vitro" dos compuestos diferentes de Cloranfenicol, frente a cepas de *Estafilococo*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

CUADRO I

Caso	Estudio inicial		Primer control		Segundo control	
	Recuento x cc.	Gérmenes	Recuento x cc.	Gérmenes	Recuento x cc.	Gérmenes
1	100 000	Paracoli K. aerobacter	Negativo	—	Negativo	—
2	200 000	E. coli Paracoli	Negativo	—	Negativo	—
3 *	10 000 000	E. coli	Negativo	—	Negativo	—
4	500 000	E. coli	5 000	E. coli Paracoli	1 100	E. coli
5	1 000 000	Paracoli	Negativo	—	Negativo	—
6	1 000 000	E. coli Alcaligenes fecalis Alcaligenes fecalis	Negativo	—	1 200	Estafilococo (Coagulasa negativa)
7 *	10 000 000	E. intermedium P. rettgeri E. intermedium E. coli	Negativo	—	600	E. coli
8	100 000	E. coli	Negativo	—	100	E. coli
9	4 000 000	E. coli	Negativo	—	Negativo	—
10	2 000 000	E. coli	10 000	P. morganii	8 000	K. aerobacter
11	100 000	E. coli	100	E. coli	Negativo	—
12	1 000 000	E. coli	300	E. coli	9 000	E. coli

* Infección aguda.

CUADRO II

Caso	Estudio inicial		Primer control		Segundo control		Var. Germ.	Nuevo Germ.
	Recuento x cc.	Germen	Recuento x cc.	Germen	Recuento x cc.	Germen		
1	100.000	E. coli	5.000.000	E. freundii P. mirab. E. coli	500.000	P. mirab.	Sí	—
2	1.000.000.000	E. interm.	1.000.000.000	E. coli	10.000.000	E. coli	Sí	—
3	1.000.000.000	E. coli	1.000.000.000	E. coli	1.000.000.000	K. aerobac.	Sí	—
4	10.000.000	K. aerobac.	100.000.000	K. aerobac.	100.000.000	E. coli	Sí	—
5	10.000.000	P. mirab.	1.000.000	E. coli	5.000.000	E. interm.	Sí	—
6	5.000.000	E. fraundii	500.000	E. coli	60.000	E. coli	Sí	—
7	10.000.000	E. coli	1.000.000	Alcalig. fec.	500.000	E. coli	—	Sí
8	10.000.000	P. aerug. E. interm.	10.000.000	E. interm.	10.000.000	P. mirab.	Sí	—
9	100.000.000	E. freundii P. vulgaris	10.000.000	E. coli	10.000.000	E. coli	Sí	—
10	350.000	P. mirab	10.000.000	E. coli	10.000.000	E. coli	—	Sí
11	100.000.000	E. coli	100.000.000	E. coli	10.000.000	P. vulgaris E. coli	—	—
12	10.000.000	E. coli	10.000.000	E. coli	100.000.000	E. coli	—	Sí
13	1.000.000.000	E. coli	500	P. mirab. E. coli	10.000.000	E. coli	—	—
14	10.000.000	K. aerobac.	10.000.000	K. aerobac.	10.000.000	K. aerobac.	—	—
15	10.000.000	E. coli E. interm. P. vulgaris	10.000.000	E. coli E. interm.	10.000.000	Paracoli	Sí	—
16	100.000	E. coli	60.000	P. mirab.	100.000	P. mirab.	—	—
17	10.000.000	P. mirab.	100.000.000	E. coli	100.000.000	E. coli	—	—
18	10.000.000	E. coli	10.000.000	E. coli	100.000.000	E. coli	—	—

BIBLIOGRAFIA

1. Barlow, A. M. — "Nadilixic Acid in infections of urinary tract. Laboratory and clinical investigations". *Brit. Med. J.*, 5368: 1308, Nov. 23, 1963.
2. Cediol, A. R., Saravia, G. J., Rocha, P. H., Chalem, F., y Verástegui, G. — "Aspectos bacteriológicos de la infección urinaria". *El Médico*, 10: 8, julio, 1963.
3. Dube, A. H. — "Kanamycin in the treatment of chronic urinary tract infections". *Ann. of the N. Y. Acad. of Sc.*, 76: 265, Sep., 1963.
4. Edward, S. M. — "Resistant infections of the urinary tract with especial reference to a new urinary antiseptic and pyelonephritis lenta". *J. of Am. Geriat. Soc.*, XI (10): 975, Oct., 1963.
5. Hoja, W. A., Hefner, J. O., y Smith, M. R. — "Asymtomatic bacteriuria in pregnancy". *Obst. and Gynec.* 24: 458, 1964.
6. Jackson, G. G., and Griebble, H. G. "Pathogenesis of renal infections". *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 100: 692, 1957.
7. Kass, E. H. — "Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy". *Arch. Int. Med.* 105: 194, 1960.
8. Kass, E. — "Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract". *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 100: 709, 1957.
9. Mcquaid, W., Jichlinski, D., and Macis, R. — "Nadilixic acid in urinary infections". *Brit. Med. J.*, 5368: 1311, Nov., 25, 1963.
10. Monzon, O. J., Amstrong, D., Pion, R. J., y Deight, R. — "Bacteriuria during pregnancy". *Am. J. Obst. and Gynec.*, 85: 511, 1963.
11. Petersdorf, R. G. — "Failure of prolonged treatment of chronic urinary tract infections with antibiotics". *New Eng. J. of Med.*, 267: 999, 1962.
12. Rocha, P. H. — "Empleo de la 6-Metileno-Hidroxitetraciclina (Metaciclina) en infecciones crónicas del tracto urinario". *Rev. Fac. Med. Bogotá.* (En prensa). 1966.
13. Sánchez, T. F., Rocha, P. H., Palacino, G. A. J., y Rubio, J. — "Bacteriuria en las pacientes con toxemia gravídica". *Rev. Col. Obst. y Gynec.* 16 (1): 23, enero-febrero, 1965.
14. Sanjurjo, I. A. — "The problem of chronic pyelonephritis". *Med. Clin. N. Am.*, 43: 1601, 1959.
15. Seneca, N., Lattimer, J. K., and Zinsser, H. H. — "Chemotherapy of urinary tract infections with sulfachlorpiridazine". *J. of the Am. Geriat. Soc.*, XI (8): 815, Aug., 1963.
16. Switzer, S. — "The clean voided urine culture in surveying populations for urinary tract infections". *Lab. Clin. Med.*, 55: 557, 1960.

ESTUDIO SOBRE TUMORES MELANOTICOS DEL JAMSTER SIRIO.
I. ANOTACIONES SOBRE UNA CRIA PEQUEÑA DE JAMSTERES DORADOS
(*Mesocricetus auratus*) *

Por
José Perea Sasiain **

INTRODUCCION

Para realizar un estudio sobre la inducción de tumores melanóticos por el 9-10 dimetilbenzantraceno, fue necesario iniciar una cría de jámsteres dorados. Estos animales ya habían sido criados con éxito por el doctor Humberto Granados Espitia en la Escuela de Salud Pública de la Universidad Nacional, pero su colonia no pudo ser mantenida un período suficiente de tiempo, y al iniciar mi trabajo no se podían obtener jámsteres adecuados en el país.

La cría del jámster dorado se ha efectuado desde 1930 a partir de una hembra capturada con su camada. Desde entonces se demostró que este animal cría bien en cautividad, pero requiere un manejo cuidadoso. Detalles al respecto se pueden encontrar en la excelente tesis de Granados Espitia (1).

Al hacer esta descripción deseo, no sólo que sirva de introducción a los datos propiamente experimentales, sino también mostrar que la cría y el

mantenimiento de animales de experimentación en buenas condiciones es posible en nuestro medio. Ello necesita solamente una organización adecuada y una atención permanente (2).

MATERIALES Y METODOS ***

Se recibieron 6 jámsteres hembras y 2 machos aguti, por cortesía del doctor Rafael Medina, del Instituto de Venereología de Caracas. Posteriormente recibimos 7 hembras más de idéntico origen.

Los animales se alojaron en un cuarto especialmente acondicionado (3) y se mantuvieron en cajas de plástico ligeramente adaptadas (4). Mediante un sistema de relojería, los animales tuvieron luz fluorescente 12 horas y

* Trabajo realizado con la donación CA 06273 PTHB de los National Institutes of Health, Bethesda, Md. U. S. A.

** Patólogo Experimental, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.

*** Agradezco la colaboración técnica de las señoritas Olga Núñez Pérez y Cecilia Valderrama Roa.

oscuridad 12 horas. Se les suministró alimento concentrado según la fórmula del Instituto Zooprofiláctico Colombiano **** y agua *ad libitum* durante los primeros meses. Posteriormente se añadieron como suplemento legumbres (zanahoria, lechuga), leche hervida y, ocasionalmente, manzana y germen de trigo con leche en polvo y aceite de hígado de bacalao (5).

Como material de cama se utilizó inicialmente la cascarilla de arroz, obtenida en las trilladoras del Tolima. Posteriormente se utilizó viruta de cedro, que se obtuvo en fábricas de muebles como desperdicio de las máquinas planeadoras. En todos los casos el material fue esterilizado en canecas de 1 x 0.50 m. al autoclave 20-30 minutos a 20 libras de presión. Las cajas se cambiaron dos veces a la semana, salvo en el caso de las hembras paridas. Inicialmente se esterilizaban las cajas al cambiarlas, 20-30 minutos a 15-17 libras; posteriormente esto se hizo solamente en casos especiales, cuando alguno de los animales moría o mostraba signos de enfermedad.

De 1 a 3 hembras se aparearon con 1 macho, dejándolas con él hasta signos de preñez o 9 días, la duración de 2 ciclos mas 1 día (1); se separó luego la hembra a una caja grande (4) y se anotó el día de nacimiento de la camada; ésta se desmamó a los 21-23 días. Los pequeños se sexaron y pesaron, numerando cada uno en las orejas mediante el calibre más pequeño de un perforador corriente para cuero, y siguiendo la numeración

establecida (6). Los animales se pesaron semanalmente en una balanza Ohaus de un platillo con una aproximación de 0.1 g.

RESULTADOS

El funcionamiento del cuarto fue satisfactorio. Las variaciones de temperatura fueron entre 18-23° C; la humedad relativa varió entre el 50 y el 75%.

En el curso de 1 año se obtuvieron 76 camadas de 98 apareamientos (77.5%); se desmamaron 535 animales, 7 en promedio por camada. El peso promedio al momento del destete fue para las dos primeras generaciones de 33.3 g. las hembras y 34.3 g. los machos. En la tercera generación se observó que 2, por lo menos, de los animales recibidos de Caracas, llevaban como carácter recesivo el color blanco, que en el jámster no es un verdadero albinismo. Aun cuando en el jámster blanco también pueden producirse tumores melanóticos (7), se aparearon los hermanos para asegurar la uniformidad de la herencia para color del pelo. Los animales hijos de hermanos pesaron consistentemente menos: en promedio 27.1 g. las hembras y 27.3 los machos.

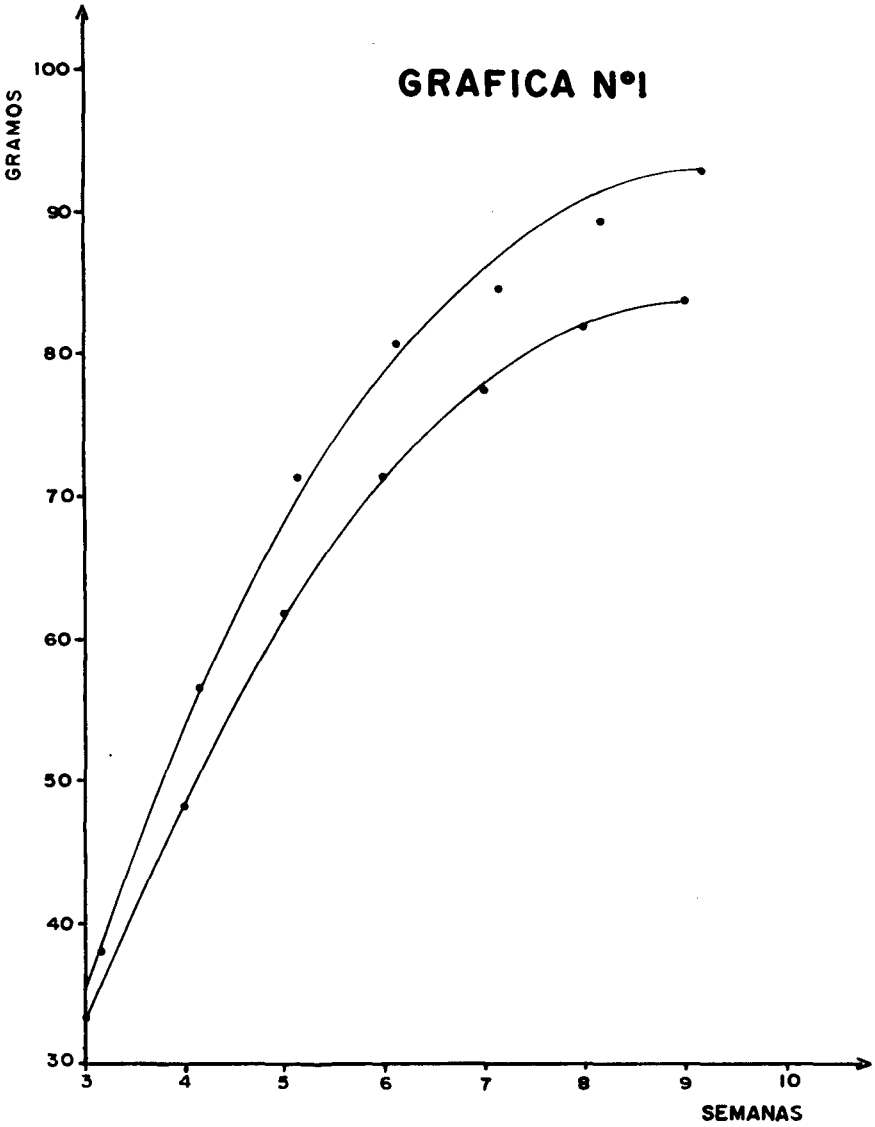
Después de iniciados los trabajos experimentales, se continuaron los apareamientos entre hermanos, hasta llegar a la quinta generación. Se notó una incidencia muy alta de esterilidad y los machos mostraron frecuentemente hipoplasia o atrofia testicular.

Las curvas de crecimiento aparecen en la figura 1. Los machos crecieron ligeramente más rápido que las hembras; a partir de la 8ª semana tienden a igualar su crecimiento.

DISCUSION

La proporción de apareamientos productivos varió en relación con factores conocidos: alimentación, edad de la

**** Maíz, 37.4%; trigo, 10.2%; avena, 12.75%; germen de trigo, 3.4%; harina total, 3.4%; harina de alfalfa, 1.1%; leche en polvo, 2.12%; carbonato de calcio, 0.72%; harina de huesos, 2.65%; torta de ajonjolí, 4.04%; torta de algodón, 2.12%; torta de soya, 2.12%; harina de carne, 6.8%; harina de pescado, 6.8%; sal, 0.53%; levadura de cerveza, 1.06%; melaza, 1.7%; aceite de hígado de bacalao, 1.06%; vitaminas A, B, y D, 0.02%.



hembra, consanguinidad. Es así como el alimento concentrado, que es completo para el ratón y la rata (2), no lo es para el jámster. Por otro lado, los alimentos frescos varían mucho en su calidad; pueden ser también fuente de contaminación por ser regadas a menudo con aguas contaminadas. Los animales mantenidos exclusivamente con alimento concentrado mostraron menor fertilidad, perdieron las camadas con muerte y maceración de los fetos, y hubo muertes de las madres por hemorragia u otras causas en el momento del aborto. Las hembras jóvenes (45 días) dieron más camadas y las criaron mejor que las de mayor edad (3-5 meses). Igualmente, al cruzar por tercera vez las hembras con machos de la misma camada, se observó una crecida esterilidad, bajando la cantidad de crías producidas.

Los animales fueron en general mansos y muy manejables, sin necesidad de guantes o de pinzas. Esto fue el resultado del cuidado en su cría (1). Observamos, sin embargo, que los

jámsteres aislados jóvenes por motivos de experimentación, fueran o no operados, eran notoriamente más agresivos, pero manipulándolos con cuidado y firmeza no mordían.

Los datos correspondientes a crecimiento, en particular las curvas de peso, son similares a los descritos (1).

RESUMEN

Se detalla una cría de jámsteres dorados (*Mesocricetus auratus*). El porcentaje de apareamientos fértiles fue de 77.5%. El número de animales destetados por camada, de 7. El crecimiento de estos animales fue comparable al descrito por otros autores.

SUMMARY

A description is given of the management of a small golden hamster (*Mesocricetus auratus*) colony. 77.5% of the matings were fertile. 7 animals were weaned per female. Growth was similar to the pattern described in the literature.

BIBLIOGRAFIA

1. Granados Espitia, H — Acta Physiol. Scand. vol. 87, sup. 24, 1951.
2. Moreno Fernández, R., y Perea Sasiaín, J. — Informe al Director del Instituto Nacional de Salud. Mecan. Bogotá, 1965.
3. Perea Sasiaín, J. — Rev. Fac. Med. (Bogotá), vol. 31 N° 4 91-95, 1963.
4. Spiegel, A., y Gönnert, R. — Zschr. Versuchstierk. vol. 1, p. 38, 1961.
5. Whitney, R., y Fulton, G. P. — The Production, Care and Use of Inbred Hamsters, mimeo., 11 p. p. Boston, 1959.
6. Bittner, J. J., en The Biology of the Laboratory Mouse, G. D. Snell editor, Dover, Nueva York, 1956.

ESTUDIO SOBRE TUMORES MELANOTICOS DEL JAMSTER SIRIO.
II. EFECTO DE LA EDAD DEL JAMSTER DORADO
(MESOCRICETUS AURATUS) SOBRE LA INDUCCION
DE TUMORES MELANOTICOS POR EL 9,10 DIMETILBENZANTHRACENO *

Por

*José Perea-Sasiain, M. D. ***

INTRODUCCION

En medicina humana es bien conocida la influencia de la edad sobre la frecuencia del melanoma maligno: este tumor es muy infrecuente, si no excepcional, antes de la pubertad (1).

Los pocos casos documentados de transmisión transplacentaria de tumores, han sido en su mayoría melanomas (2), lo cual prueba que el infante es susceptible al crecimiento de transplantados de este tumor, proveniente de la madre.

En el jamster dorado se han inducido tumores melanóticos mediante una sola aplicación de 9,10 dimetilbenzantraceno (DMBA) (3). Estos tumores no son considerados malignos por su aspecto histológico, no dar metástasis, ni producir la muerte del animal, ni ser transplantables regularmente a huéspedes homólogos (3). Son, sin embargo, de grande importancia para el estudio de la inducción de la melanogénesis.

El presente estudio fue realizado * con el fin de establecer la influencia que la edad pudiera tener sobre la cantidad de tumores inducidos por el DMBA. Se consideró en particular que el jamster dorado no alcanza su madurez sexual hasta después del mes (45-60 días), descontando casos excepcionales como el observado a los 28 días (4).

MATERIALES Y METODOS

28 jamsteres dorados criados (5) en el laboratorio fueron seleccionados por edad y sexo. Se cortó el pelo del dorso de ellos, así: 17 a los 21-23 días; 7 a los dos meses, y 4 a los tres meses de edad. De ellos, 15 eran hem-

* Trabajo realizado con la ayuda del National Cancer Institute por la donación CA 06273 PTHB de los National Institutes of Health. Se agradece la colaboración técnica de las señoritas Olga Núñez Pérez y Cecilia Valderrama Roa.

** Patólogo Experimental Instituto Nacional de Salud.

bras y 13 machos. Inmediatamente después de cortar el pelo se aplicaron 2 gotas de DMBA *** al 1% en aceite mineral.

Los animales fueron mantenidos en cajas separadas por edad y sexo, pero con animales pintados a diferentes edades, con comida y agua *ad libitum* y suplemento de leche y legumbres hasta llegar a pesar 100 gms. Se pesa-

ron semanalmente. Al momento de sacrificarlos se pesaron las suprarrenales, gonadas y vesículas seminales.

RESULTADOS

A los 7 meses se sacrificó parte de los animales tratados a los 23 días y todos los tratados a los dos meses.

	MACHOS		HEMBRAS		TOTAL	
	Pintados 23 días	— 2 meses	23 días	— 2 meses	23 días	— 2 meses
Nº de animales	6	4	4	3	10	7
Total tumores	144	37	64	16	208	53
Promedio	24	9.3	16	5.3	20.8	7.6

El resto de animales tratados a los 21 días y los tratados a los 3 meses

se sacrificaron a los 15 meses de experiencia.

	MACHOS		HEMBRAS		TOTAL	
	23 días	— 3 meses	23 días	3 meses	23 días	3 meses
Nº de animales	2	1	5	3	7	4
Total tumores	43	13	65	40	108	53
Promedio	21.5	13	13	13.3	15.4	13.3

El peso de los animales operados no mostró diferencias apreciables con los controles, ya de la misma camada o de la misma edad. Tampoco se observaron diferencias entre los pesos promedios de las gonadas, vesículas seminales y suprarrenales entre animales del mismo sexo en los diferentes grupos.

DISCUSION

Se aprecia mayor cantidad de tumores melanóticos en los grupos tratados a los 21-23 días, que en los adul-

tos jóvenes (2 meses). Esta diferencia observada a los 7 meses, bien ha podido deberse a mayor rapidez en la formación de los tumores en animales jóvenes.

Por otro lado a los 15 meses sólo los machos tratados a los 21-23 días muestran una cantidad ligeramente mayor de tumores que los tratados a los 3 meses. En las hembras de las mismas edades no se observó ninguna diferencia.

Los datos de la literatura señalan que a las 11 semanas de haberse aplicado 3 veces DMBA, pueden observarse neoformaciones melanóticas (6). Después de una sola aplicación, el período de inducción fue publicado co-

*** California Corporation for Biochemical Research, Los Angeles, U. S. A.

mo de 41 semanas (3). En nuestro experimento observamos muchos tumores a las 25 semanas de tratamiento.

Igualmente, la cantidad de animales con tumores y la de tumores por animal, es diferente según la forma de tratamiento: después de una sola aplicación, 4 de 10 animales mostraron tumores, y sólo presentaban 9 en total (3). Después de 3 aplicaciones, la totalidad de los jámsteres mostraban entre 50 y 150 tumores (6). En nuestra experiencia, únicamente un animal de control tratado no mostró tumores; el resto mostró un número variable con un promedio de 15 a las 7 semanas.

La observación de que la cantidad de tumores es igual a los 15 meses, demuestra que el efecto final es el mismo, sin importar que la aplicación del carcinogénico se realice antes o después de la madurez sexual.

RESUMEN

Una aplicación de DMBA al 1% en aceite mineral a jámsters dorados recién desmamados (21-23 días), produce una cantidad ligeramente mayor de tumores si se compara con animales de la misma camada tratados a los 2 meses. Esta diferencia, observada a los 7 meses, desaparece a los 15 meses cuando los resultados son sensiblemente iguales.

SUMMARY

A single treatment of weaned syrian hamsters (21-23 days) with 1% DMBA in mineral oil induces a slightly larger number of melanotic tumors after 7 months if compared with littermates treated at the age of two months. This difference disappeared in the animals observed 15 months after treatment with the carcinogen.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen, A. C. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 100: 29, 1963.
2. Hadley, J. A. — *J. Obst. Gyn. Brit. Empire* 59: 217, 1952.
3. Della Porta, G., Rappaport, H., Safiotti, U., y Shubik, P. — *Arch. Path.* 61: 305, 1956.
4. Selle, R. M. — *Science* 102: 485, 1945.
5. Perea-Sasiain, J. — *Rev. Fac. Med.* 34: 159, 1965.
6. Mishima, Y., y Oboler, A. A. — *J. Invest. Derm.* 44: 157, 1965.

III. INFLUENCIA DE LA CASTRACION SOBRE LA INDUCCION DE TUMORES MELANOTICOS POR EL 9,10 DIMETILBENZANTRACENO EN EL JAMSTER DORADO (MESOCRICETUS AURATUS) *

Por

José Perea-Sasiain **

INTRODUCCION

En medicina humana el melanoma se observa con mayor frecuencia en la mujer, y los resultados terapéuticos son mejores en ella que en el hombre (1). Estos resultados han sido atribuidos a mayor atención sobre la piel por razones cosméticas y a un tratamiento más oportuno (2).

En el hombre se han señalado casos excepcionales de influencia gonadal sobre el melanoma (3), pero la orquidectomía no produce ningún cambio en la evolución de este tumor en el jámster dorado (4).

Procedimos a este estudio para establecer la influencia que puedan tener las gonadas sobre la inducción y desarrollo de las lesiones pigmentarias, pues es conocida la extremada infre-

cuencia del melanoma antes de la pubertad, en comparación con edades posteriores (5), así como el hecho de que en los jóvenes son frecuentes los nevi de unión, con marcados signos de actividad, sin que lleguen a producir verdaderos melanomas: son los confundidamente llamados melanomas juveniles (5).

MATERIALES Y METODOS

76 jámsteres dorados de 23 días, criados en el Laboratorio * (6), fueron separados por sexos. Se operó la mitad de cada grupo, haciéndose en cada sexo el mismo número de gonadectomías y de laparotomías de control. Las orquidectomías se realizaron sin penetrar en la cavidad abdominal. Las condiciones de trabajo eran de extrema limpieza pero no esterilidad.

A las dos semanas de operados, el dorso de los animales, con el mismo número de controles sin operación, fue peluqueado con una máquina eléctrica Oster, provista de peine muy fino (0000), aplicando luego una gota de solución de 9,10 dimetilbenzantraceno

* Trabajo realizado con la ayuda del National Cancer Institute por la donación CA 06273 PTHB de los National Institutes of Health. Se agradece la colaboración técnica de las señoritas Olga Núñez Pérez y Cecilia Valderrama Roa.

** Patólogo Experimental del Instituto Nacional de Salud.

(DMBA)*** en aceite mineral a todos los jámsteres operados y a la mitad de los no operados.

Los animales se mantuvieron en iguales condiciones, casi todos en jaulas separadas, con comida y agua *ad libitum* y suplemento de leche y legumbres hasta llegar a pesar 100 gramos. Se pesaron semanalmente en una balanza Ohaus de un platillo, exacta al decigramo. A los seis meses de operados, se cortó el pelo de los jámsteres y se contaron las manchas (diámetro inferior a 1 mm.) y los tumores (diámetro de 1 mm. o superior) melanóticos.

A los siete meses se mataron los animales, con éter hasta paro cardíaco. Se peluquearon y se contaron los tu-

mores melanóticos, midiendo su diámetro aproximado al milímetro más cercano.

En la autopsia se recogieron las suprarrenales, las gónadas y las vesículas seminales; se pesaron en una balanza Mettler H-15, precisión 0.1 mg. y se fijaron en formol.

Las hipófisis fueron recogidas y fijadas en Zenker para estudios citológicos posteriores.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se muestran los animales estudiados, el número total y el promedio de tumores melanóticos observados.

CUADRO 1

NUMERO DE ANIMALES

	Inicial	Muertos	Sobrevivientes	Tumores observados	Promedio tumores por animal
Machos normales	8	—	8	—	—
Machos controles DMBA	10	1	9	84	9.3
Machos <i>laparotomía</i> + DMBA	11	1	10	79	7.9
Machos castrados + DMBA	10	2	8	93	11.6
Totales	39	4	35	256	9.5
Hembras normales	8	1	7	—	—
Hembras controles + DMBA	11	3	8	106	13.2
Hembras <i>laparotomía</i> + DMBA	9	2	7	71	10.1
Hembras castradas + DMBA	9	1	8	73	9.1
Totales	37	7	30	250	10.8

El cuadro 2 muestra el número máximo y mínimo de tumores por animal en cada grupo, en relación con el promedio:

*** California Corporation for Biochemical Research, Los Angeles, U. S. A.

CUADRO 2

	Máximo	Mínimo	Promedio
Machos no operados	21	1	9.3
Laparotomía	16	2	7.9
Orquidectomía	16	7	11.6
Hembras no operadas	23	10	13.2
Laparotomía	19	4	10.1
Ovariectomía	18	2	9.1

El cuadro 3 presenta los tumores separados por diámetros aproximados.

CUADRO 3

	1 mm.	2 mm.	3 mm.	4 mm.	5 mm.	6 mm. o más	Total
Machos no operados	5.3	2.7	0.7	0.3	0.2	0.1	9.3
Laparotomía	5.2	2.0	0.6	0.1	—	—	7.9
Orquidectomía	8.9	2.5	0.1	—	0.1	—	11.6
Hembras no operadas	9.3	3.1	0.6	0.1	—	0.1	13.2
Laparotomía	7.4	2.4	0.15	0.15	—	—	10.1
Ovariectomía	6.9	2.0	0.1	0.1	—	—	9.1

Las vesículas seminales y las supra-
renales de los machos castrados mos-
traron menor peso que las de los di-
ferentes controles.

DISCUSION

En estos grupos de animales se ob-
servaron algunas diferencias en la can-
tidad de tumores observados a los 7
meses. Los cuadros adjuntos, sin em-
bargo, y en particular el estudio de
las variaciones dentro de cada grupo
y el análisis de ellas, muestran que no
tienen significación estadística.

Los hallazgos en el peso de las su-
prarenales de los machos coincidieron
con los datos de la literatura (7).

RESUMEN

La castración de jámsteres dorados
impúberes no modifica la cantidad y
rapidez de crecimiento de los tumores
melanóticos inducidos por el 9,10 Di-
metilbenzantraceno (DMBA) al 1%
en aceite mineral.

SUMMARY

Castration of the golden hamsters
at the weaning time does not modify
the amount and size of melanotic tu-
mors produced by 1% 9-10 Dime-
thylbenzanthracene (DMBA) in mi-
neral oil.

BIBLIOGRAFIA

- Raven, R. W. — Ann. N. Y. Acad. Sci. 100: 142, 1963.
- McNeer, G., y Das Gupta, T. — Amer. J. Roent. 93. 686, 1965.
- Hamilton, I. B. — The Biology of Melanomas, P. 341, N. Y. Acad. Sci., New York, N. Y., 1948.
- Rosenberg, I. C., Assimacopoulos, C., y Rosenberg, S. A. — Ann. N. Y. Acad. Sci. 100: 297, 1963.
- Allen, A. C. — Ann. N. Y. Acad. Sci. 100: 29, 1963.
- Perea-Sasiain, J. — Rev. Fac. Med. 34: 159, 1965.
- Keyes, P. H. — Endocrinology 44: 274, 1949.