

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 34

JULIO - SEPTIEMBRE DE 1966

3

Director: RAFAEL CASAS MORALES, Decano de la Facultad.

Jefe de Redacción: Andrés Soriano Lleras.

COMITE EDITORIAL

Luis Guillermo Forero Nougues, Andrés Soriano Lleras, Alberto Albornoza 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 N° 400. Tarifa postal reducida. Licencia número 238 del Ministerio de Comunicaciones.

CONTENIDO

Cromoblastomycosis, por Carlos E. Peña	55
Carcinoma primitivo del hígado, por Hernando Rocha Posada, Basilio Henríquez Tejada, Pablo A. Isaza y Emiro Mendoza Acosta	61
La asociación gentamicina-valerato de betametasona en piodermitis superficiales, por Guillermo Gutiérrez Aldana, Mario Henao Agudelo y Hernando Rocha Posada	73
Empleo de la 6-metileno-hidroxitetraclina (metaciclina) en infecciones crónicas del tracto urinario, por Hernando Rocha Posada	81
La 5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl penicilina en infecciones producidas por estafilococo productor de penicilinasa, por Hernando Rocha Posada	85
Efecto del D-isoproterenol sobre el crecimiento de melanomas experimentales, por José Perea Sasiain y Alicia Gaitán Cortés	101

REVISTA

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 34

JULIO - SEPTIEMBRE DE 1966

3

CROMOBLASTOMICOSIS

ESTUDIO CLINICO-PATOLOGICO DE 17 CASOS

Por

Carlos E. Peña *

En Colombia se han publicado ya algunos trabajos sobre cromoblastomycosis. Los primeros casos observados en nuestro país fueron descritos por Méndez (10) en 1950. Posteriormente Sánchez (12) describió seis casos en su tesis de grado. Más recientemente Duque (4) hizo una revisión general de la enfermedad y estudió 59 casos recolectados en Medellín, Manizales y Bogotá. López et al. (9), en un estudio de 38 casos de micosis profundas, incluyeron 2 de cromoblastomycosis.

El presente trabajo está basado en el estudio de 17 casos de cromoblastomycosis encontrados en una revisión de 162 ejemplos de micosis profundas, diagnosticados en el Hospital de San Juan de Dios y en el Instituto Nacional de Cancerología, ambos de Bogotá, en el período de 11 años comprendido entre 1954 y 1964.

Descartando la candidiasis, es la cromoblastomycosis la segunda en frecuencia en nuestra casuística, después de la blastomycosis suramericana, correspondiéndole un 10.4 por ciento de todos los casos de micosis profundas.

El estudio de las historias clínicas nos permite algunas consideraciones

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

que resumimos en los cuadros siguientes:

Años de edad	Casos
30 a 39	4
40 a 49	7
50 a 59	3
60 a 69	1
70 a 79	2

Sexo	Casos
Hombres	16
Mujeres	1

Profesión	Casos
Agricultores	10
Desconocida	5
Obreros	1
Oficios domésticos	1

Como se puede apreciar, el elemento humano afectado por esta enfermedad es muy similar al afectado por la blas-tomycosis suramericana. La mayoría son agricultores del sexo masculino, en el período más activo de la vida.

El método diagnóstico más frecuentemente empleado fue la biopsia sola, o en combinación con los métodos micológicos, especialmente con el cultivo. La biopsia sola fue empleada en 6 casos y la biopsia acompañada de cultivo, en 8 casos. De los 14 casos en que se tomaron biopsias, en 13 se hizo el diagnóstico de cromoblastomycosis, siendo negativo el resultado solamente en uno. El cultivo fue intentado en 10 casos, aislándose *Hormodendrum pedrosoi*, en 8 de ellos.

Cuadro clínico. Las lesiones estaban distribuidas de la siguiente manera: miembro inferior izquierdo, en 7 casos; miembro inferior derecho, en 5 casos; miembros superiores (mano, antebrazo), en 3 casos; miembros superiores e inferiores, en 2 casos.

En 16 pacientes las lesiones eran antiguas y tenían entre 1 y 15 años de evolución, siendo el término medio alrededor de 6 años. Las lesiones eran

en general verrucosas, costrosas y secas. Algunas eran ulcerosas o ulcero-vegetantes y tenían bordes levantados. En general no había dolor, pero algunos pacientes acusaban prurito. Las lesiones en general habían evolucionado muy lentamente a través de los años y, con algunas excepciones, se habían extendido poco.

Había solamente un caso de corta evolución (6 meses), que presentaba una lesión levantada, de superficie verrucosa, rodeada por nódulos satélites de aparición más reciente. La aparición de lesiones satélites fue observada también en otros casos.

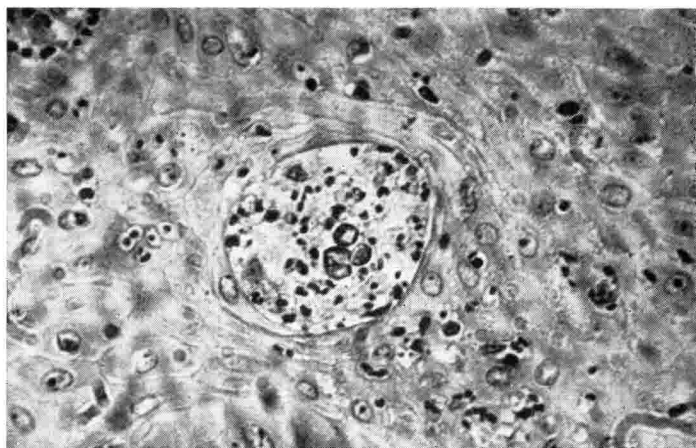
Un agricultor de 42 años de edad presentaba lesiones muy extensas de tipo úlcero-vegetante que comprometían todo el miembro inferior derecho (pie, pierna y muslo), algunas de las cuales eran secretantes y presentaban mal olor. Este paciente fue tratado con anfoterina B a dosis progresivas, pero murió sorpresivamente después de un coma de un día de duración. A la autopsia se encontró, como hallazgo inesperado, una cirrosis hepática.

En un caso existía elefantiasis del miembro inferior izquierdo, quizá debida a infecciones bacterianas concomitantes.

En general la enfermedad respondió bien a las medidas terapéuticas. Sin embargo se observaron recidivas en 5 pacientes entre dos meses y tres años después de efectuado el tratamiento por medio de yoduros, de anfotericina B, o de resección local de la lesión.

Desde el punto de vista geográfico nuestros casos estaban distribuidos de la siguiente manera: Cundinamarca, 6 casos; Santander del Sur, 3; Boyacá, 2; Tolima, 2; Magdalena, 1; Meta, 1; Caldas, 1; Santander del Norte, 1.

Histopatología. La lesión típica, que se observó en elementos no ulcerados, estaba caracterizada por la pre-



Se observan tres elementos levaduriformes, uno de ellos tabicado, dentro de un absceso intraepidérmico. Hematoxilina-Eosina. Aproximadamente 150 X.

sencia de nódulos granulomatosos situados en las capas más superficiales de la epidermis y, en menor grado, en las capas más profundas. Ellos estaban compuestos por células epitelioides, rodeadas por linfocitos, plasmocitos y polinucleares. El centro de estos nódulos presentaba a veces algunas células gigantes. La epidermis mostraba hiperplasia pseudoepiteliomatosa y abscesos intraepidérmicos. Cuando había ulceración con la consiguiente infección secundaria, la lesión era menos clara a causa de la reacción piógena. En la dermis o en los abscesos intraepiteliales, se encontraban los hongos redondeados de paredes gruesas, y de color de tabaco, ocasionalmente septados, que medían entre 5 y 12 micras de diámetro. La identificación del hongo fue posible en la mayoría de las lesiones. Su color natural hacía innecesarias las coloraciones especiales.

DISCUSION

La cromoblastomicosis se observa más frecuentemente en pacientes con

las mismas características que las víctimas de la blastomicosis suramericana: hombres en el período más activo de la vida, que viven en áreas rurales, que no acostumbran usar calzado y que están expuestos a las heridas de los miembros inferiores. En muchas ocasiones existe el antecedente de una pequeña herida que precede en varios meses a la lesión. Esta, al comienzo puede ser una ulceración o una pápula que eventualmente se ulcera y que es de crecimiento muy lento. Esta es remplazada luego por una lesión verrucosa, seca y costrosa, levantada y a veces relativamente plana, que puede permanecer localizada por largo tiempo. Aunque la hiperqueratosis es una característica principal, frecuentemente se produce ulceración secundaria.

La infección probablemente se adquiere por implantación traumática de las esporas en el tejido celular subcutáneo. La *Phialophora verrucosa* ha sido ocasionalmente aislada del suelo y de la madera (3). El *Hormodendrum pedrosoi* ha sido aislado de fuentes saprofíticas raramente, pero pro-

bablemente prolifera en vegetación alterada (7). Estas serían las fuentes de contagio para los casos humanos. Alvarez et al. (1), en una encuesta sobre hongos ambientales en Cali, encontraron una frecuencia relativamente alta del género *Hormodendrum*, pero no llevaron a cabo una clasificación de las especies.

La cromoblastomycosis es esencialmente una enfermedad tegumentaria y permanece localizada en la piel en la gran mayoría de los casos. Sin embargo ocasionalmente puede penetrar profundamente e invadir los músculos subyacentes (2), o puede diseminarse por las siguientes rutas:

a) Por autoinoculación, especialmente a consecuencia del rascado de lesiones pruriginosas, caso en el cual pueden aparecer elementos satélites o a distancia.

b) Por vía linfática, a los ganglios regionales, un ejemplo de lo cual es el caso observado por Merrine (11).

c) En muy raras ocasiones, como en el caso de absceso cerebral estudiado por Fukushima et. al. (8), se debe aceptar la vía hemática como medio de propagación. En el terreno experimental, Duque (5, 6) ha demostrado la virulencia del *Hormodendrum pedrosoi* y del *Hormodendrum compactum* para el tejido nervioso, al ser

inoculados directamente en el cerebro de ratones jóvenes. Sin embargo su neurotropismo era muy bajo y, al ser inoculados intraperitonealmente, no produjeron lesiones cerebrales.

RESUMEN

En el presente trabajo se estudian 17 casos de cromoblastomycosis encontrados en una revisión de 162 ejemplos de micosis profundas (10.4 por ciento). En dicha serie, y descartando la candidiasis, la cromoblastomycosis es segunda en frecuencia después de la blastomycosis suramericana. La mayoría de los pacientes eran agricultores del sexo masculino entre los 30 y los 49 años de edad, encontrándose en este sentido una completa superposición con la blastomycosis suramericana. El método de diagnóstico más frecuentemente empleado fue la biopsia. El organismo encontrado en los cultivos fue el *Hormodendrum pedrosoi*. El tiempo de evolución de la mayoría de las lesiones oscilaba alrededor de los 6 años. La contaminación se hace posiblemente a través de heridas cutáneas y el hongo se puede propagar a otros sitios por autoinoculación, raramente por vía linfática o hemática.

REFERENCIAS

1. Alvarez, R., Reyes, M. A., y Madriñán, C. D. — Encuesta sobre hongos ambientales en la ciudad de Cali. Antioquia Méd., 15: 497-502, 1965.
2. Brigoo, E. R., y Segretain, G. — Etude clinique, epidemiologique et mycologique de la chromoblastomycose à Madagascar. Bull. Soc. Pathol. Exot., 53: 443-475, 1960.
3. Conant, N. F. — The occurrence of a human pathogenic fungus as a saprophyte in nature. Mycologia, 29: 597-598, 1937.
4. Duque, O. — Cromoblastomycosis. Revisión general y estudio de la enfermedad en Colombia. Antioquia Méd., 11: 499-521, 1961.
5. Duque, O. — Meningo-encephalitis and brain abscess caused by *Cladosporium* and *Fonsecaea*. Am. J. Clin. Path. 36: 505-517, 1961.
6. Duque, O. — Cladosporiosis cerebral experimental. Rev. Latinoamericana Anat. Pat., 7: 101-110, 1963.
7. Emmons, C. W., Binford, C. H., y Utz, J. P. — Medical Mycology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1963. pp. 277-292.
8. Fukushima, R., Kagawa, S., Nishiyama, S., y Takahashi, H. — Un cas de chromoblastomycose cutanée avec métastase

- cérébrale mortelle. *Presse Méd.*, 65: 2142-2143, 1957.
9. López, H., Hurtado, H., y Correa, E. Las micosis profundas en el Hospital de San Juan de Dios. Publicaciones del Hospital de San Juan de Dios (Cali), Nº 16, pp. 1-24, 1964.
10. Méndez, A. — Blastomicosis suramericana y otras micosis en Colombia. *Rev. Hosp. Samaritana* (Bogotá), 1: 3-20, 1950.
11. Merrine, J. — A propos de la clinique de la chromomycose: cas de chromomycose de la peau avec lésions des ganglions lymphatiques régionaux. *Ann. Dermat Syph.*, 9: 122-137, 1938.
12. Sánchez, J. — Micosis. Estudio etiológico de las diversas micosis admitidas en el Hospital de San Vicente de Paúl durante 1964 y 1965. Tesis de grado. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, pp. 68-85.

CARCINOMA PRIMITIVO DEL HIGADO *

Por

Hernando Rocha Posada **

Basilio Henríquez Tejada ***

Pablo A. Isaza ***

Emiro Mendoza Acosta ***

El presente trabajo se ocupa de una de las entidades poco frecuentes en Medicina (8-11-12-24-25), cual es el carcinoma primitivo del hígado (CPH), cuya incidencia varía en diferentes partes del mundo. Es relativamente común en las razas pigmentadas como son los habitantes de las Filipinas y China. En las islas Bantú en Africa (7-15-31), un estudio sobre el material de autopsias demostró 1.2% de la enfermedad. Finalmente, un 0.85% de la totalidad de las razas asiáticas la padecen. El Instituto Sud-africano de Investigación Médica, en una revisión de 3.900 especímenes, halló 36 casos auténticos, concluyendo luego del estudio que dicha neoplasia es la más común en los nativos africanos, raza ésta en donde la enfermedad maligna es notoriamente rara. So-

bre material de autopsias (tabla I), en diferentes partes del mundo, la incidencia va desde el 0.22% hasta el 3%, comunicado por Díaz Rubio en Sevilla, España (9).

MATERIAL DE ESTUDIO

Comprende la revisión de 5.479 autopsias practicadas desde 1954 hasta 1964 en el Hospital de San Juan de Dios de Bogotá en pacientes mayores de 12 años y procedentes de diferentes zonas del país. Conjuntamente fueron revisados los protocolos quirúrgicos y de autopsias de cirrosis portal, biliar y post-necrótica consignados durante el mismo lapso.

HALLAZGOS CLINICOS

La incidencia global en general no varió de la relatada por la mayoría de autores extranjeros (tabla I) pero sí fue algo significativa la diferencia entre dos centros como Bogotá y Medellín (0.32% y 1.48%, respectivamen-

* Trabajo realizado en la Unidad de Biopatología. Dep. de Medicina U. N. Hosp. San Juan de Dios. Bogotá.

** Instructor de Medicina. Director Unidad Biopatología.

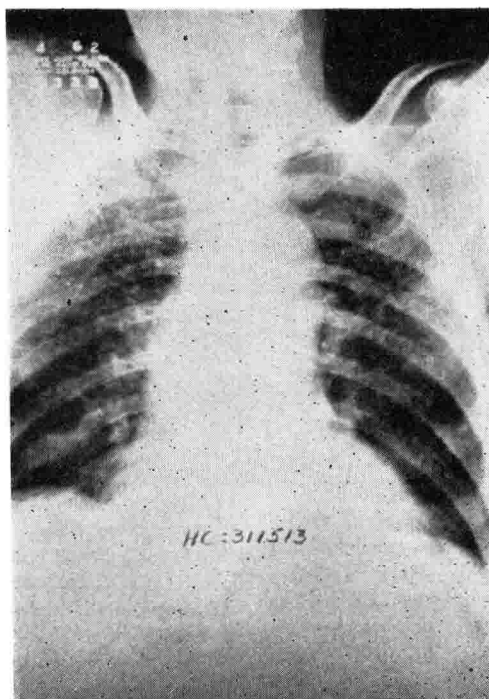
*** Alumnos de 6º año de Medicina U. N.



Carcinoma Colangio Celular.



Carcinoma. Hepato Celular.



Metástasis pulmonares.

te). La edad más frecuente de aparición se halló comprendida entre los 40 y los 60 años, habiéndose presentado cuatro de nuestros casos (22.2%) en menores de 19 años; dos casos de 17, uno de 18 y uno de 13 años. El sexo masculino estuvo afectado en el 61.1% y el femenino en el 38.8%.

La causa principal por la cual nuestros pacientes consultaron fue el dolor abdominal y en menor número por anorexia, vómito y astenia. (tabla II). La pérdida de peso en escasas oportunidades la refirieron y nunca consultaron por masa abdominal, signos estos que sobresalen luego de un interrogatorio cuidadoso, en el cual siguen siendo el dolor, la anorexia y la astenia los síntomas más prominentes de la enfermedad (tabla III). La ic-

tericia fue igualmente poco notoria para el paciente, ya que sólo un caso la refirió en su motivo de consulta, pero el interrogatorio y el examen físico la pusieron de manifiesto en cinco oportunidades (27.7%). Se asoció en general a los casos de colangiocarcinoma.

El dato más sobresaliente del examen físico lo constituyó la hepatomegalia dolorosa, de consistencia firme, lisa y a veces nodular, cuya presencia era conocida con la sola inspección en algunos casos. En orden decreciente se encontró dolor permanente en el cuadrante superior derecho, ascitis y circulación venosa abdominal colateral. Datos de menor importancia, que igualmente refieren otros autores (21-10), fueron edema, ictericia, es-

plenomegalia, fiebre, arañas vasculares, palidez, ginecomastia y atrofia testicular (tabla IV). Cameron (3) les asigna cierta importancia a estos dos últimos signos, que nosotros sólo hallamos en un caso.

El tiempo de evolución de la enfermedad desde la aparición de los primeros síntomas hasta la muerte fue en promedio de 4.8 meses.

ESTUDIO DE LABORATORIO

Es sabido que ninguna prueba es demostrativa de la enfermedad, y si bien sobresalen algunas, ellas son inespecíficas y sólo ayudan en el diagnóstico clínico. El porcentaje de protrombina se halló disminuido en el 85% de los casos, la transaminasa glutámica oxalacética sérica (GOTS) elevada en el 80% y la fosfatasa alcalina en el 75%. Otras pruebas funcionales se observaron anormales así: Sellec en el 80%, turbidez del Timol en el 66.6% y Cefalina colesterol en el 44.4%; las proteínas totales se hallaron bajas en el 37.6%, en su mayoría con inversión del cociente A/G. Los valores de hematocrito y hemoglobina se observaron descendidos en el 70%, elevación de la velocidad de sedimentación globular en el 75%, leucocitosis en el 52.8%, leucopenia en el 42.8% y finalmente descenso de los valores de glicemia en el 23%.

ANATOMIA PATOLOGICA

La clasificación más aceptada y que hemos seguido para clasificar nuestros casos, es la anatomopatológica, la cual divide el carcinoma primitivo del hígado esencialmente en tres tipos: carcinoma hepatocelular o de las células hepáticas, incorrectamente llamado hepatoma; carcinoma colangiocelular, colangiocarcinoma o tumor de los canales biliares y carcinoma mixto

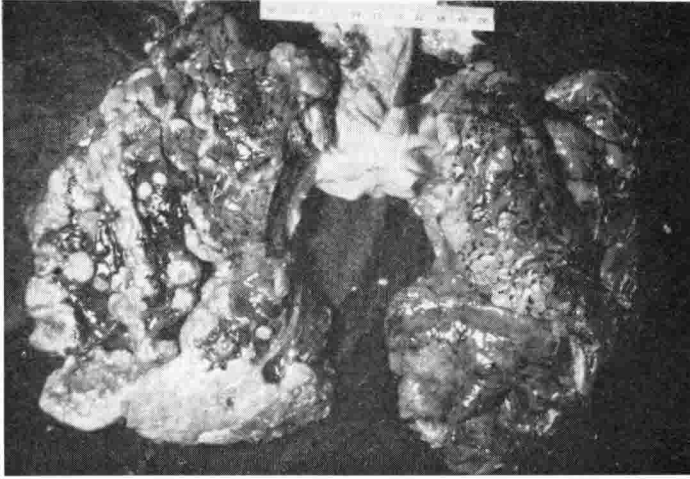
con características de los dos tipos anteriores, hepatocolangioma o carcinoma hepato-colangiolar. De nuestros 18 casos, 13 correspondieron al tipo hepato-celular (72.2%), cuatro fueron colangiocarcinomas (22.2%) y uno mixto (5.5%).

La biopsia hepática, de escaso valor para algunos autores, se demostró efectiva para el diagnóstico en el 85% de los casos presentados, cifra que en nuestro concepto es de relevante importancia para el estudio de esta neoplasia. Los hallazgos de autopsia de nueve casos demostraron ascitis hemorrágica en el 66.6%, variando la cantidad entre 800 y 1,200 cc. El lóbulo derecho del hígado fue el más comprometido, habiéndose hallado escasas formas difusas. El peso promedio fue de 3.562 gms. Finalmente, las metástasis se encontraron en ganglios del tórax y del abdomen en el 55.5%, pulmonares en el 44.4%, intrahepáticas y de la vena porta en el 33.3%. Otros sitios de asiento fueron el diafragma, la pleura, el estómago, el bazo y los ovarios.

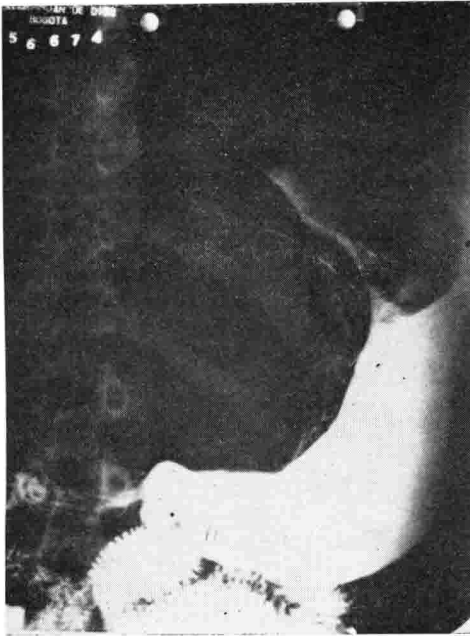
COMENTARIOS

La etiología de la enfermedad permanece ignorada; este hecho no impide que se hayan relacionado a ella algunos factores de considerable importancia como son la asociación con cirrosis, parasitismos, lúes, paludismo, alcoholismo, traumas, exceso de tabaco, deficiencia de colina, silinosis alimentaria, dieta con exceso de grasa amarilla, factores ambientales y genéticos, uso de drogas opiáceas y de tetracloruro de carbono, droga esta última con la cual se ha logrado reproducir experimentalmente la enfermedad en ratas.

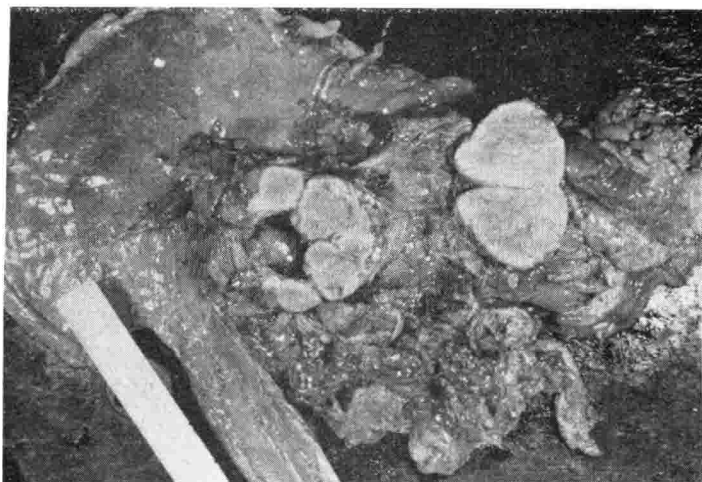
No hemos observado apreciable variación en el cuadro clínico en general ni en los estudios de laboratorio y demás exámenes paraclínicos, en relación a otros grupos referidos. Sin



Metástasis pulmonares.



Desplazamiento del estómago debido a tumoración hepática.



Metástasis a pequeña curvatura gástrica.

embargo, algunos hechos merecen destacarse, especialmente los que hacen referencia a la asociación con cirrosis, incidencia por edad y sexo, frecuencia de la ictericia, anormalidades y cambios patológicos y radiológicos.

La frecuencia de cirrosis como lesión asociada y el papel que desempeña en la etiología de la enfermedad, han sido motivo de controversias. Casi unánimemente los hallazgos anatómopatológicos demuestran elevados porcentajes de dicha asociación, que oscila entre 52.9% y 85% (1-8-15-17-18-24-25-30). Díaz Rubio en España (9) y Elkington en Inglaterra (11), refieren los porcentajes más bajos con 20% y 19.1% respectivamente (tabla V). Que la cirrosis preceda a la lesión maligna, que sea secundaria, o bien que las dos tengan los mismos factores desencadenantes, es algo todavía no dilucidado.

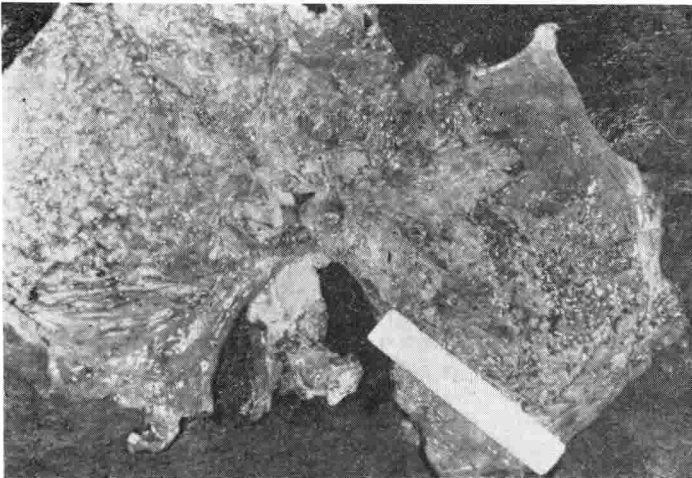
El hecho es que la asociación es extremadamente frecuente en todas partes del mundo, en base a lo cual algunos clínicos y, aún más, cierto número de patólogos diagnostican carcinoma metastásico del hígado sim-

plemente, si no encuentran cirrosis (24). Pero también debe tenerse presente que muchos carcinomas primitivos no se presentan en hígados cirróticos y que la casi totalidad de los casos observados en niños no demuestra esta asociación.

Nuestros hallazgos han sido completamente diferentes a los referidos en la literatura. Sólo el 1.4% de nuestros casos estaba asociado a cirrosis. Delgado Saúl (8), en una revisión de 1.827 autopsias llevada a cabo en el Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad de Antioquia, encontró la asociación con cirrosis en el 81.5%, cifra esta completamente opuesta a la nuestra. Haciendo una consideración de tales hallazgos, así como de los relatos de autores extranjeros (1-5-17-18-24-25-30), debemos admitir esta asociación como muy poco frecuente en los pacientes que han consultado en este hospital, el cual admite personas de todas partes del territorio nacional. Este hecho, que incluye factores ambientales, alimentarios, genéticos, asociado al posible error técnico,



Metástasis a vena porta y conductos biliares.



Metástasis a diafragma.

aún no explica esta gran diferencia estadística en nuestro medio.

En relación a la edad, algunos investigadores niegan su presencia en menores de 18 años, mientras que otros, por el contrario, se manifiestan en favor de la elevada incidencia en este grupo de personas (31). Delgado Saúl (8), en su revisión, encontró más afectada la cuarta década de la vida, lo cual unido a nuestros hallazgos, asignaría a la enfermedad una más temprana aparición en nuestro medio. Entre el 71.4% y 94.7% se halla comprendida la incidencia en hombres, y entre 5.2% y 28.5% la de las mujeres (1-4-7-15-18-25). Al parecer, entre nosotros, estadísticamente la mujer se halla ligeramente más comprometida por la enfermedad que en otras partes del mundo.

De los hallazgos clínicos, tal vez el único que varió significativamente en frecuencia fue la ictericia. Este signo, que es referido por la mayoría cercano al 50% en los casos de CPH y, por lo tanto, más frecuente que en la cirrosis, estuvo presente en nuestros pacientes sólo en 27.7%. Los demás signos y síntomas propios de la enfermedad no mostraron variación del cuadro clínico conocido. La evolución clínica, desde la aparición de los primeros síntomas hasta la muerte, está de acuerdo con la referida por otros autores (4-15-18-25), algunos de los cuales han observado como período máximo promedio de duración de la enfermedad de 7.3 meses.

La fosfatasa alcalina fundamentalmente, las trasaminasas, la turbidez del timol y la inversión del cociente albúmino-globulina, son las pruebas de laboratorio que más se alteran en esta entidad (7-15), aunque es posible que este tumor transcurra sin alteración notoria de las pruebas funcionales (14). Los hallazgos patológicos tam-

bién están de acuerdo con los referidos por otros autores (4-5-7-8-14-15-17-18-25-31), los cuales le asignan primacía al tipo hepatocelular. Coleman y Col. (4) relatan en su trabajo una proporción de 15 a 20 formas hepatocelulares por una colangiocelular.

Finalmente, el estudio radiológico del abdomen y del torax, necesario de practicar en estos casos, nada tiene de característico y varía de acuerdo con el estudio evolutivo de la enfermedad (20). En el tórax hemos evidenciado lesiones metastásicas, como imágenes infiltrativas múltiples redondeadas, aisladas o confluentes, y en algunos casos borramiento de los senos costofrénicos y ascenso del hemidiafragma derecho. La placa simple de abdomen reveló casi siempre la hepatomegalia como una opacidad del cuadrante superior derecho y con la comida baritada rechazo del estómago a la izquierda, además de retardo de su paso a través del píloro, cuando la visceromegalia era de consideración.

CONCLUSIONES

1. La incidencia global de la enfermedad en nuestro medio es similar a la relatada en otros países. Existen diferencias, no significativas, en dos áreas diferentes del territorio nacional.
2. Se presenta en edades más tempranas de la vida que en otros países.
3. La incidencia en la mujer en nuestro medio es más elevada que la referida en otras partes del mundo.
4. La asociación con cirrosis, observada en Bogotá, difiere increíblemente con lo relatado en otros países y aun en otras áreas de Colombia.
5. Los aspectos clínicos, de laboratorio y anatómo-patológicos, no se mostraron muy diferentes a los relatados por otros autores.

RESUMEN

Los autores presentan los aspectos clínico-patológicos y de laboratorio de 18 casos auténticos de carcinoma primitivo del hígado, hallados sobre un total de 5.479 autopsias realizadas

en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de San Juan de Dios de Bogotá, durante el período de tiempo comprendido entre 1954 y 1964.

BIBLIOGRAFIA

1. Afanaseva, K. A. — "The Clinical Diagnosis of Liver Cancer-Cirrhosis". *Sov. Med.*, 8, 32-37, 1958.
2. Buorne, M. S. — "Compression of the Inferior Vena Cava by Hydatid Disease of the Liver with associated Hepatocellular Carcinoma". *Gastroenterology*, 45: 667-9, Nov. 1963.
3. Cameron, G. — "Primary Carcinoma of the Liver". *Gastroenterology*, 27 (2): 161-5, Aug., 1954.
4. Coleman, J. A., Haines, R. D., Charles, P. — "Primary Carcinoma of the Liver". *Gastroenterology*, 27 (2): 165-75, 1954.
5. Conferencia Clínico-Patológica. — "Polycythemia and Neoplastic Disease". *Am. J. of Med.*, 26 (3): 942, Dec. 1962.
6. Case of the Massachusetts General Hospital. *New England, J. Med.*, 267 (22): 1146-1151, Nov. 29, 1962.
7. Chao-Ch'i, Yung Chang Y., Shih-Pao, C., Teh-Ch'uan, H. — "Primary Carcinoma of Liver". *Chin. Med. J.*, 81: 303-14, May, 1962.
8. Delgado, S. — "Carcinoma primario de hígado". *Antioquia Médica*, 13: 107-136, 1963.
9. Díaz, R. M., López, R. E. — "Cáncer del hígado". *Rev. Clin. Esp.*, 74: 292-8, sepbre. 15, 1959.
10. Drefer, M. S., Cerner, A. — "Hepatoma primitivo del hígado". *Prensa Med. Arg.*, 50 (121), 7: 11, Jan., 1963.
11. Elkington, S. — "Hepatoma en le Cirrosis". *British Med. J.*, 5371. 1501, 1963.
12. Fineberg, C., Golburgh, W. P. — "Right Hepatic Lobectomy for Primary Carcinoma of the Liver". *Ann. of Surgery*, 144 (4): 881-92, oct., 1956.
13. Humphries, S. V. — "Cáncer primario del hígado y hemocromatosis". *Pren. Med. Arg.* 49: 837-41, abril 13, 1962.
14. Jáuregui, J. C. — "Consideraciones generales sobre cáncer primitivo de hígado". *An. Cirugía Rosario*, 22 (3): 220-37, jul-sep., 1957.
15. Kay, C. J. — "Primary Hepatic Cancer". *Arch. Int. Med.*, 113: 46-53, Jan. 1964.
16. Lehman, C. J. — "Erythrocytosis Associated with Hepatocellular Carcinoma". *Ann. J. Med.*, 35: 439-42, Sept., 1963.
17. MacDonald, A. R. — "Primary Carcinoma of the Liver". *A. M. A., Arch. Int. Med.*, 99 (2): 266-79, Feb., 1957.
18. Matthews, W. F., Abell, M. R. — "Primary Carcinoma of the Liver". *Univ. Mich. Med. Bull.*, 25: 313-32, Sept., 1959.
19. Méndez, P. G. — "Incidence of Primary Liver Carcinoma in Panamá". *Arch. Med. Pan.*, 8: 51-60, Jan-Jun., 1959.
20. Osvaldo L. Huberman, E. D., Lange, W.: "Carcinoma primitivo de hígado". *Med. Pan. Bs. Aires*, 10 (3-4): 47-53, feb. 1958.
21. Pángaro, O. M., Piccalúa, A. J. Machado, E. Laplacette, R. M. — "Colangioma hepático". *Prensa Med. Arg.*, 44 (11): 780-4, marzo 15, 1957.
22. Paraf, A., Bragard M. — "Poliglobulia y cáncer primitivo del hígado". *La Sem. des Hosp.*, 37: 1638, 1962.
23. Patel, J. C. — "A Melanosarcoma of the Liver". *Press. Med.*, 71: 2108, oct. 23, 1963.
24. Rojas, E., Alaniz, F. — "Aspectos anatómoclínicos del carcinoma primario del hígado en adultos". *Gaz. Med. Mex.*, 91: 761-8, sept., 1961.
25. Sagebiel, R. W., McFarland, R. B., Taft, E. B. — "Primary Carcinoma of the Liver in Relation to Cirrhosis". *Am. J. Clin. Path.* 40 (5): 516-19, Nov., 1963.
26. Salas, L. — "Cirrhosis and Primary Carcinoma of the Liver". *Rev. Chil. Ped.*, 34: 707-8, sept., 1963.
27. Salazar, S. A. — "Revisión de casos de tumores hepáticos". *Rev. Fac. Med. Bogotá*, 24: 793-96, 1956.
28. Sandford, C. H. — "Primary Malignant Disease of the Liver". *Ann. Int. Med.*, 37: 304, 1952.
29. Taske, W. — "Metastasis of a Hepatoma to the Choroid". *Am. J. Ophtalm.* 56: 208-13, Aug., 1963.
30. Venchierrutti, P. — "La carcinocirrosis hepática". *Veneto Sci. Med.*, 14 (5-6): 173-197, 1959.
31. Villamil, E. F. — "Primary Carcinoma of the Liver". Report on 2 patients after successful surgery. *Prensa Med. Arg.*, 50: 725-35, marzo 15, 1963.

TABLA I

Autor		Nº autopsias	Nº de casos de C.H.P.	%
Venchierrutti, P.	1959	40 444	255	0.50
Sagebiel, R. W.	1963	23 275	—	0.43
McDonald, A. R.	1957	23 114	108	0.47
Matthews, W. F.	1959	15 139	33	0.22
Elkington, S. G.	1963	7 363	39	0.52
Méndez, P. G.	1959	7 007	36	0.51
Delgado, S.	1963	1 827	27	1.48
Díaz, R.	1959	645	20	3.10
Rocha, P. H.	1964	5 479	18	0.32

TABLA II

MOTIVO DE CONSULTA

Signos - síntomas	Nº de casos	%
Dolor abdominal	13	72.2
Anorexia	9	50.0
Vómito	9	50.0
Astenia	5	27.7
Disnea	4	22.2
Palidez	4	22.2
Fiebre	3	16.6
Edema de miembros inferiores	2	11.1
Pérdida de peso	2	11.1
Tos	2	11.1
Ictericia	1	5.5

TABLA III

DATOS DE INTERROGATORIO

Signos - síntomas	Nº de casos	%
Dolor abdominal	17	94.4
Astenia	16	88.8
Anorexia	13	72.2
Masa abdominal	13	72.2
Pérdida de peso	13	72.2
Vómito	11	61.1
Trastornos dispépticos	8	44.4
Ictericia	5	27.7
Fiebre	4	22.2
Diarrea	4	22.2
Edema de miembros inferiores	4	22.2
Prurito	1	5.5

TABLA IV
DATOS DEL EXAMEN FISICO

Signos	Nº de casos	%
Hepatomegalia dolorosa	16	88.8
Dolor en el cuadrante superior derecho	14	77.7
Desnutrición	13	72.2
Ascitis	8	44.4
Circulación col. abdominal	8	44.4
Edema	5	27.7
Ictericia	5	27.7
Esplenomegalia	4	22.2
Fiebre	3	16.6
Arañas vasculares	3	16.6
Palidez	3	16.6
Ginecomastia	1	5.5
Atrofia testicular	1	5.5

TABLA V
ASOCIACION DE C.H.P. Y CIRROSIS HEPATICA

Autor	%
Eggel	85
Sagebiel, R. W.	82
Delgado, S.	81.5
McDonald, A. R.	76.9
Rojas, E.	68.9
Matthews, W. F.	65.5
Afanaseva, K. A.	53.5
Venchierrutti, P.	52.9
Díaz R.	20.0
Elkington, S. G.	19.1
Rocha, P. H.	1.4

LA ASOCIACION GENTAMICINA - VALERATO DE BETAMETASONA EN PIDERMITIS SUPERFICIALES*

Por

Guillermo Gutiérrez Aldana **,

Mario Henao Agudelo **

y

Hernando Rocha Posada ***

Es generalmente aceptado que el uso tópico de antibióticos produce buenos resultados en el tratamiento de las piodermitis superficiales. Existen sin embargo, entre otras limitaciones para su empleo, la inherente a la capacidad sensibilizante de estas sustancias y también del vehículo en el cual son aplicadas (1). Debido a esta dificultad algunos antibióticos tales como la penicilina y la estreptomina y algunos quimioterápicos tales como las sulfamidas han quedado prácticamente proscritos para uso tópico.

Aún con neomicina considerada generalmente como un antibiótico no sensibilizante se informaron 10 casos de dermatitis por contacto en 1956 por Epstein (2), y debido a este hecho Livingood (3) afirma que si el

paciente es sensible a la neomicina, el tratamiento con esta sustancia puede perpetuar o aun hacer más severa una dermatitis.

Por lo expuesto hemos considerado de especial importancia el estudio de nuevos antibióticos para uso tópico en la búsqueda de algunos que puedan tener un amplio espectro antibacteriano y escasa actividad irritante o sensibilizante.

Con este propósito hemos ensayado la gentamicina, antibiótico de amplio espectro de reciente descubrimiento y derivado del hongo *Micromonospora purpurea*. Actúa contra gérmenes gram positivos (inclusively los estafilococos penicilino resistentes) y también contra una vasta gama de gérmenes gram negativos, lo cual permite el tratamiento de una gran variedad de infecciones de la piel.

La gentamicina se presenta in vitro más potente que la neomicina, siendo de 2 a 12 veces más activa que este antibiótico frente a la *Pseudomonas aeruginosa*.

* Estudio llevado a cabo en las Unidades de Dermatología y Biopatología del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

** Instructores de Dermatología.

*** Instructor de la Unidad de Biopatología.

En cuanto a toxicidad los estudios en animales y en el hombre han demostrado que su aplicación local 2 a 3 veces al día en concentraciones muy superiores a las usualmente empleadas en clínica, no produce reacción local y los resultados de la prueba cutánea del parche en 100 pacientes mostraron que la gentamicina no tiene carácter irritante.

En el compuesto que usamos en este estudio se ha asociado a la gentamicina el corticosteroide valerato de betametasona, por el reconocido incremento de la efectividad que se obtiene

en las infecciones dermatológicas secundarias con el empleo tópico simultáneo de antiinflamatorios y además porque el valerato de betametasona es el corticosteroide tópico de más elevada acción antiinflamatoria. Los estudios comparativos de esta sustancia con acetonida de fluocinolona, flurandrenolona, acetonida de triamcinolona, hidrocortisona y fosfato de betametasona revelaron su mayor eficacia terapéutica como se puede apreciar en el cuadro 1 adaptado de Williams y Col (4).

CUADRO 1.

EFFECTIVIDAD CLINICA COMPARATIVA DEL VALERATO DE BETAMETASONA CON OTROS CORTICOSTEROIDES DE USO TOPICO

Adaptado de Williams, et al. (4).

Corticosteroides	Acetonida de fluocinolona (108 pacientes)	Acetonida de triamcinolona (97 pacientes)	Flurandrenolona (101 pacientes)	Hidrocortisona (63 pacientes)
Valerato de betametasona superior en	29 (27%)	32 (33%)	33 (33%)	38 (60%)
Valerato de betametasona igualmente eficaz en ..	61 (56%)	50 (52%)	51 (50%)	17 (27%)
Valerato de betametasona inferior en	18 (17%)	15 (15%)	17 (17%)	8 (13%)

MATERIAL Y METODO

Pacientes. Fueron tratados 35 enfermos que presentaban piodermitis o dermatosis complicadas por infección bacteriana secundaria y que asistían a la consulta externa del Hospital de San Juan de Dios o a la del Hospital

Infantil de La Misericordia de Bogotá. De ellos 16 eran de sexo masculino y 19 del sexo femenino, con edades que oscilaban entre 8 meses y 75 años. Sus diagnósticos se encuentran anotados en el cuadro 2.

CUADRO 2.

DIAGNOSTICOS DE LOS 35 PACIENTES ESTUDIADOS

Eczema impetiginizado	14
Impétigo vulgar	12
Intertrigo microbiano	2
Piodermitis localizada	2
Dermatitis seborreica	1
Pénfigo familiar benigno	1
Quemadura impetiginizada	1
Quelitis impetiginizada	1
Candidiasis	1
Total	35

Medicación. La crema empleada contenía 0.1% de gentamicina (en forma de sulfato) y 0.1% de valerato de betametasona *.

Tratamiento. Se hizo descostrado inicial de las lesiones con agua de Alibour diluida al tercio. Después se ordenó la aplicación de la crema en pequeña cantidad 2 veces al día y se advirtió a los enfermos acerca de no utilizar ninguna otra medicación durante el tratamiento. La observación se hizo por un período de 8 a 15 días, según el caso.

Estudio bacteriológico. Antes del comienzo de la terapia se hizo estudio bacteriológico a 34 de los 35 casos estudiados, en la forma siguiente: la zona enferma se desinfectó superficialmente con alcohol de 76° y se dejó secar espontáneamente. A continuación se tomó la muestra de varios sitios, con las precauciones habituales de asepsia bacteriológica, levantando las costras y tomando el material del le-

cho de la lesión o bien punzando las pústulas presentes.

La muestra así obtenida se sembró e incubó en gelosa sangre y en agar MacConkey para lograr el crecimiento de bacterias gram positivas y gram negativas respectivamente. El escobillón usado para tomar la muestra fue puesto además en caldo nutritivo e incubado por 18 a 24 horas a 37°, después de lo cual se efectuó una segunda siembra e incubación en los medios sólidos antes mencionados.

Los gérmenes obtenidos fueron cuidadosamente aislados y resembrados en medios adecuados para su identificación final. Cuando se trató de bacterias gram negativas se las sometió a pruebas bioquímicas y cuando fueron cocos gram positivos, del género *Micrococcus*, a la coagulación del plasma humano. Los estreptococos fueron sembrados en agar sangre para verificación de hemólisis y cuando se trataba de *Diplococcus* gram positivos se hizo la coloración especial para cápsulas.

Estudio fotográfico. Para una evaluación clínica y terapéutica más objetiva se hicieron registros fotográficos de los casos.

* Celestoderm con gentamicina gentilmente suministrado para este estudio por la Dirección Médica de Schering Corporation en Colombia.

RESULTADOS CLINICOS

En el cuadro 3 se puede apreciar el resumen de las historias de los pacientes estudiados. De los 35 casos con que se inició el estudio, solamente se

podieron controlar hasta el final 29, y de éstos se descartó uno (el N° 34), porque el estudio bacteriológico demostró una levadura del género *Cándida*.

CUADRO 3.

RESUMEN DE LAS HISTORIAS DE 35 PACIENTES TRATADOS CON LA CREMA DE VALERATO DE BETAMETASONA CON GENTAMICINA EN APLICACION TOPICA 2 VECES AL DIA

Caso	Edad y sexo *		Diagnóstico	Localización	Tratamiento (días)	Resultado
	M.	F.				
1	24		Impétigo vulgar	Cara y cuello	6	Bueno
2		43	Eczema impetiginizado	Pies	15	Regular
3	41		Impétigo vulgar	Mentón, cuello	4	Bueno
4	75		Eczema numular impetiginizado	Antebrazo izquierdo	6	Bueno
5	22		Eczema varicoso impetiginizado	Pierna izquierda	5	Bueno
6		15	Impétigo vulgar	Cara	—	Pérdida control
7		60	Eczema numular impetiginizado	Antebrazo derecho	12	Bueno
8		14	Queilitis impetiginizada	Labio inferior	8	Regular
9		18	Impétigo vulgar	Frete	5	Bueno
10		3	Impétigo vulgar	Cara	—	Pérdida control
11		1	Impétigo vulgar	Cara	—	Pérdida control
12		33	Piodermitis localizada	Antebrazo	—	Pérdida control
13	45		Eczema impetiginizado	Cara	7	Bueno
14		46	Pénfigo familiar	Cuello y axilas	9	Bueno
15		20	Quemadura impetiginizada	Antebrazo izquierdo	4	Bueno
16	18		Eczema impetiginizado	Huecos poplíteos	7	Bueno
17	25		Eczema numular impetiginizado	Pierna derecha	5	Bueno
18	19		Eczema impetiginizado	Cuello	5	Bueno
19	16		Piodermitis	Piernas	—	Pérdida control
20		21	Eczema impetiginizado	Pierna izquierda	5	Bueno
21	60		Eczema microbiano	Pierna	9	Bueno
22		11	Impétigo vulgar	Pabellón auricular	3	Bueno (**)
23		18	Impétigo vulgar	Cara	7	Bueno
24		3	Eczema impetiginizado	Brazo	—	Pérdida control
25	25		Intertrigo microbiano	Surco retroarticular	5	Bueno
26		17	Dermatitis seborreica impetiginizada	Cuero cabelludo	3	Bueno
27	17 m		Eczema impetiginizado	Región poplíteas	5	Bueno
28		15	Intertrigo microbiano	Surco retroauricular	8	Bueno
29		60	Eczema impetiginizado	Manos	5	Bueno
30		17	Impétigo vulgar	Miembro superior izquierdo	5	Bueno
31		8 m	Impétigo vulgar	Brazo	6	Bueno
32	10 m		Eczema impetiginizado	Mejilla	5	Bueno
33		3	Impétigo vulgar	Región peribucal	5	Bueno
34	40		Candidiasis	Dorso nariz	3	Observación (***)
35	38		Impétigo vulgar	Frete	7	Bueno

* M = masculino; F = femenino; m = meses.

** Durante los tres primeros días de tratamiento se observó mejoría considerable de las lesiones. Después no volvió a control.

*** Se obtuvo mejoría notable de las lesiones, aunque no se encontraron gérmenes piógenos. Su tratamiento se terminó con ungüentos antimonilásicos.

En la evaluación de los resultados se conceptuaron como "buenos" aquellos casos en que se produjo mejoría completa de las lesiones, y "regulares" cuando hubo mejoría notoria, persistiendo sin embargo escasos elementos en actividad. El efecto nulo, o sea la ineffectividad de la terapia, no se observó en ninguno de los casos controlados.

De los 28 pacientes con infección bacteriológica cuya observación se pudo terminar, en 26 (93%) los resultados clínicos fueron buenos, y en 2 (7%), regulares. Uno de los casos considerados como bueno (Nº 22), solamente se pudo controlar hasta el

tercer día en que se encontró muy bien; desafortunadamente este paciente no volvió después.

El caso de candidiasis (Nº 34) evolucionó en forma bastante satisfactoria con la terapia tópica de valerato de betametasona y gentamicina, pero una vez que se tuvo conocimiento del diagnóstico microbiológico, se le cambió la medicación a ungüentos específicos para esta entidad.

En general fue tan sorprendentemente bueno el resultado obtenido, que hemos creído importante ilustrar los efectos logrados con las fotografías de algunos de los casos.

RESULTADOS BACTERIOLOGICOS

En el cuadro 4 se aprecian los resultados de los cultivos practicados en todos los pacientes (menos en el Nº 35), al iniciar el tratamiento.

La mayoría de los casos era producida por cocos gram positivos que se presentaron en forma pura o en asociación con contaminantes habituales o con bacterias gram negativas del grupo de las enterobacteriáceas. Solamente un caso no demostró bacterias patógenas en las lesiones, sino un estafilococo coagulasa negativo (Nº 18).

El estafilococo patógeno fue el germen predominante (71%), siguiendo en orden de frecuencia el estreptococo (62%) con sus variedades hemolítico (47%), viridans (12%) y enterococo (3%). De enterobacteriáceas hubo un 18% (*Proteus mirabilis*, *Paracolon*, *Klebsiella aerobacter* y *Escherichia intermedium*) y se encontraron siempre asociadas a un coco patógeno o a un contaminante, pero no en forma aislada.

En los únicos dos casos en que no hubo mejoría clínica completa (2 y 8) no fue posible hacer examen bac-

teriológico de control, pues las lesiones se encontraban secas y sin signos de infección. Por lo tanto estos casos como los demás controlados en este estudio deben considerarse curados desde el punto de vista bacteriológico.

RESUMEN

Se estudió el efecto antibacteriano tópico de un nuevo antibiótico de amplio espectro, la gentamicina, asociada al valerato de betametasona, en el tratamiento de 35 casos de piodermitis superficiales. En 34 de los 35 enfermos se hizo estudio bacteriológico, y en todos los que se pudieron controlar hasta el final, se llevó a cabo estudio fotográfico para la apreciación objetiva de los resultados terapéuticos.

CONCLUSIONES

La asociación gentamicina y valerato de betametasona en crema reveló las siguientes características:

1. Elevado poder antibacteriano y antiinflamatorio con curación clínica completa en 93% de los casos y me-

Gérmenes encontrados, solos o asociados, en los 34 pacientes en los cuales se hizo estudio bacteriológico

[illegible]

joría en 7% de ellos. No hubo ninguna lesión de las tratadas donde la medicación se mostrase inefectiva.

2. Desde el punto de vista bacteriológico todos los casos que pudieron ser controlados (27), curaron.

3. En ningún paciente se observaron síntomas de irritación o hipersensibilidad local producidos por el compuesto usado.

4. El antibiótico gentamicina se perfila, por las propiedades no irritantes ni sensibilizantes antes referidas, por su amplio espectro y por la potencia de su acción, como una de las drogas antiinfecciosas tópicas más promisorias en dermatología, si las características informadas en este estudio pueden seguir comprobándose en grupos mayores de pacientes dermatológicos.

REFERENCIAS

1. **García, M.** — Antibióticos en Dermatología. *Rev. Mex. Derm.* IV: 49-51 (marzo), 1960.
2. **Epstein, E.** — Detection of Neomycin Sensitivity, *A.M.A. Arch. Derm.* 91: 50-53 (enero), 1956.
3. **Livingood, C.** — Cit. en la discusión del estudio de Epstein (2).
4. **Williams, D. I.; Wilkinson, D. S.; Ober-ton, J.; Milne, J. A.; MacKenna, W. B.; Lyell, A., y Church, R.** — Betamethasone 17-Valerate; a new topical steroid. *The Lancet* 1: 1177-79 (mayo 30), 1964.

EMPLEO DE LA 6-METILENO-HIDROXITETRACICLINA (Metaciclina) EN INFECCIONES CRONICAS DEL TRACTO URINARIO*

Por

Hernando Rocha Posada **

Un nuevo antibiótico, derivado de la oxitetraciclina, por deshidrogenación de sus carbonos 5 y 6, ha entrado en la práctica clínica. Esta nueva substancia, cuyo nombre químico corresponde a la 6 metileno-hidroxitetraciclina, posee espectro similar al de la oxitetraciclina, siendo por lo tanto activa contra gérmenes gram negativos y gram positivos. Estudios experimentales y ensayos clínicos la demuestran efectiva frente al estafilococo, estreptococo y neumococo especialmente, y también contra un buen número de gérmenes gram negativos del grupo de las enterobacterias, incluyendo la *Salmonella typhosa*. Se usa bajo la forma de hidroccloruro.

La metaciclina se absorbe fácilmente por el tracto digestivo, obteniéndose niveles sanguíneos elevados y sostenidos por espacio de doce horas. Se elimina sin ninguna modificación metabólica por la orina y las heces especialmente, y también por la bilis, como ocurre con la oxitetraciclina.

En esta comunicación se refieren los resultados obtenidos en un grupo de pacientes con infección urinaria crónica tratados con el mencionado antibiótico.

MATERIALES Y METODOS

Para el estudio fueron seleccionados treinta pacientes adultos, hospitalizados en la Sección de Medicina Interna del Hospital de San Juan de Dios de Bogotá. El diagnóstico de infección urinaria se hizo esencialmente por el cultivo de orina. La muestra fue tomada sin sonda, de la primera micción de la mañana, recibida en tubos estériles, luego de un cuidadoso lavado con jabón y agua de los genitales externos. Se desechó la primera parte de la micción, colectándose la intermedia, la cual fue sembrada en medios adecuados para gérmenes gram negativos y gram positivos, por el método de las diluciones. Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes con recuentos superiores a 100.000 bacterias por cc. de orina y en los cuales no existía ninguna condición anatómica, congénita o adquirida, causante de persistencia de la infección, como calculosis, estrecheces y acodaduras ureterales, crecimiento prostático, sonda vesical a permanencia, etc.

* Trabajo llevado a cabo en la Unidad de Patología Infecciosa de la Sección de Medicina Interna. U. N. Hospital de San Juan de Dios, de Bogotá, con la subvención de los Laboratorios Pfizer.

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

Los gérmenes causales, identificados por métodos bioquímicos, fueron sometidos selectivamente a las pruebas de sensibilidad quimio-antibiótica por los métodos de las diluciones en tubo y del disco. Sin tener en cuenta resistencia o sensibilidad a la metaciclina, dos grupos de pacientes recibieron, uno 300 mg. y otro 600 mg. cada 12 horas, durante un período de diez días. Controles bacteriológicos se practicaron a los cinco, quince y treinta días de iniciado el tratamiento.

RESULTADOS

En el primer grupo, o sea el que recibió 300 mg. cada 12 horas, fue posible controlar la bacteriuria, demostrable en los tres controles practicados, en el 32.06%. Las bacterias halladas fueron en orden decreciente: *Escherichia coli*, *Escherichia intermedium*, *Escherichia freundii*, *Klebsiella aerobacter* y *Proteus mirabilis*. La sensibilidad a la metaciclina, utilizando discos con 30 y 50 mcg., así como por el método del tubo, demostró resistencia a la droga en el 80% de los casos.

En los diez casos en los cuales no se pudo controlar la bacteriuria, no hubo variación bacteriana, a excepción de dos casos, producidos uno por *Pseudomonas aeruginosa* y otro por *Salmonella paratyfica-A*. En estos pacientes también la resistencia a la metaciclina ascendió al 80%.

Dentro del grupo que recibió 600 mgs. cada doce horas, fue posible controlar la bacteriuria en el 46.6%. Los hallazgos bacteriológicos en los casos exitosamente tratados, así como en los fracasos no tuvieron, en general, variación en relación con el primer grupo. La resistencia a la metaciclina fue el 86.0% aproximadamente en los casos que respondieron como en los que no respondieron a la terapéutica.

En general, sobre los treinta pacientes observados, fue posible controlar

la bacteriuria en el 40%. De estos casos, 75% eran producidos por un solo patógeno y 25% tenían una asociación bacteriana.

De los 18 pacientes en quienes no se pudo controlar la bacteriuria (60%), el 83.8% eran producidos por un solo germen y los restantes por una asociación de patógenos. Referente a la sensibilidad bacteriana a la metaciclina, diez de los doce casos exitosamente tratados (83.4%), así como quince de los diez y ocho fracasos (83.4%) se mostraron resistentes.

Es interesante anotar que cinco (27.7%) de aquellos pacientes que no respondieron a la metaciclina, así como tres de los exitosamente tratados, habían recibido por tiempo prolongado otros antibióticos y quimioterápicos (cloromicetina, tetraciclina, estreptomycin, sulfisoxazole y sulfametoxipiridazina), sin lograr controlar la bacteriuria.

COMENTARIOS

Las infecciones crónicas del tracto urinario muy comúnmente pasan desapercibidas debido a la ausencia de síntomas urinarios. Por lo general se trata de una serie de episodios inaparentes, los cuales, sin embargo, juegan papel importante en una serie de manifestaciones patológicas que incluyen prematuridad (13) y muerte neonatal más frecuentes en mujeres con bacteriuria que en aquellas sin ella, insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial (7-8-96), etc.

La mayor parte de los microorganismos causales de infección aguda y crónica, se muestran sensibles "in vitro" a un gran número de quimio-antibióticos. A pesar de ello, sólo aproximadamente un 40% responden clínicamente, aunque no todos con desaparición de la bacteriuria (6).

El lógico tratamiento (11-15) debe contemplar si la infección es crónica o aguda, si es baja o alta, si está

complicada o no, si existieron maniobras urológicas o quirúrgicas previas, etc. En todo caso el primer requisito de la terapéutica, en las formas no complicadas, es la erradicación del organismo infectante. Para lograrlo es necesario tener en cuenta ciertos aspectos farmacológicos y farmacodinámicos del agente terapéutico, como son la concentración sanguínea y urinaria, su poder bacteriostático o bactericida, la vía de administración y eliminación y la posibilidad de empleo prolongado sin efectos nocivos (15). Finalmente, es necesario tener en cuenta la virulencia del microorganismo y la susceptibilidad a los antibióticos y quimioterápicos (9).

Si bien algunos estudios experimentales sugieren que el componente bacteriano puede ser resuelto por el organismo, por medio de mecanismos de defensa humoral y celular (11-15), es azaroso esperar esta eventualidad. Por ello, siempre ante una infección urinaria, aunque ella sea asintomática, se debe tratar de controlar la bacteriuria con antibacterianos, teniendo en cuenta que muchas de las manifestaciones tóxicas de los mismos, son más aparentes y más graves bajo ciertas condiciones, como es el caso de la insuficiencia renal (4-5-14).

Una cuidadosa evaluación debe hacerse durante y después del tratamiento. Cultivos de control se practicarán al tercero o cuarto días de iniciado el mismo y varias veces luego de concluido (11-15). Si la terapéutica es beneficiosa, la orina se mostrará estéril durante el tratamiento y continuará luego de discontinuado el mismo. Si durante la terapia el microorganismo persiste en la orina, se considerará resistente y la droga tendrá que cambiarse. Ahora bien, si luego de terminado el tratamiento persiste el mismo germen, o se agrega otro por sobreinfección, se considerará un fracaso terapéutico y el paciente debe ser reevaluado nuevamente.

La recurrencia de la infección es común en aquellos pacientes con enfermedad asociada del tracto urinario y en los que la terapéutica antimicrobiana fue insuficiente para destruir algunas bacterias o para prevenir la aparición de otras. Sin embargo, es también común en pacientes sin enfermedad asociada del árbol urinario (3). Esta recurrencia, por lo general, revela cambios de una bacteria por otra (12), razón que aducen algunos autores para recomendar la asociación medicamentosa (3).

Las estadísticas sobre control efectivo de la bacteriuria son decididamente desalentadoras. Los mejores resultados los refiere Petersdorf (12), quien obtuvo esterilización de la orina, en pacientes con infección urinaria crónica, en el 75% usando kanamicina, en el 57% de los casos tratados con tetraciclina y en el 50% de los tratados con cloranfenicol. Dube (2) por su parte relata éxito en el 75% de los casos tratados con kanamicina, y Séneca y col. (13) en 66.2% empleando compuestos sulfamídicos (28.1% de curación completa y 38.1% de respuesta satisfactoria inicial con recurrencia posterior). Los derivados de la serie 1,8 naphthyridine, se muestran efectivos entre el 53.8 y 70% (1-10).

Puede considerarse como satisfactorio el haber controlado la bacteriuria en el 40% de los casos. Dicho porcentaje está de acuerdo con lo referido por otros autores para la misma droga y es comparable a los resultados obtenidos con otros quimio-antibióticos. Debe sumarse a esto la facilidad de administración y la posibilidad de efectuar tratamientos por tiempo prolongado, como es lo requerido, en tratándose de infección urinaria crónica.

Los gérmenes demostrados en nuestro medio no difieren de los hallados en otras partes. Las bacterias del género coli y *Proteus* así como la *Kleb-*

siella aerobacter son las más comúnmente encontradas (2-5). La *Pseudomonas aeruginosa*, el enterococo y el estafilococo patógeno, son muy poco frecuentes (9). La sensibilidad a los antibióticos, de gérmenes del género *Proteus*, así como de la *Pseudomonas aeruginosa* es escasa (5), aunque también la *Klebsiella aerobacter* y el coli se muestran resistentes a la tetraciclina, cloranfenicol, polimixina y compuestos sulfamídicos (3-12). Estas pruebas de sensibilidad, practicadas por el método del disco o por el de las diluciones, obviamente son una ayuda para el clínico en la elección del agente terapéutico. Sin embargo, en la práctica diaria se observan numerosos casos exitosamente tratados

con drogas que de acuerdo al antibiograma, no tendrían que emplearse; con la metaciclina se lograron éxitos terapéuticos en la mayoría de los casos en los cuales los microorganismos se mostraban resistentes al antibiótico.

RESUMEN

Se trataron 30 pacientes con infección urinaria crónica con dosis de 300 y 600 mgs. de metaciclina cada 12 horas, durante un período de 10 días. Se obtuvo un control satisfactorio de la bacteriuria en el 40.0% del total de los casos tratados. No se observaron manifestaciones tóxicas de intolerancia ni de fotosensibilidad en ninguno de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Barlow, A. M. — "Nalidixic acid in infections of urinary tract. Laboratory and clinical investigations". Brith. Med. J., 5368: 1308, Nov. 23, 1963.
2. Dube, A. H. — "Kanamycin in the treatment of chronic urinary tract infection". Ann. of the N. Y. Acad. of Sc., 76: 265, Sep., 1963.
3. Edward, S. M. — "Resistant infections of the urinary tract with special reference to a new urinary antiseptic and pyelonephritis lenta". J. of Am. Geriat. Soc., XI (10): 975, Oct., 1963.
4. Gangarosa, E. J., Landerman, M. S., Rosch, P. J., and Herndon, E. G. — "Hematologic complications arising during Ristocetin therapy; relation between dose and toxicity". New Eng. J. of Med., 259: 151, 1958.
5. Ichikawa, R. — "Kanamycin treatment of urinary infections". Ann. of the N. Y. Acad. of Sc., 76: 242, Sep., 1963.
6. Jackson, G. G. — "Profiles of pyelonephritis". Arch. of Int. Med., 110: 663, 1962.
7. Kass, E. H. — "Prevention of apparently non infections diseases by detection and treatment of infections of the urinary tract". J. Chron. Dis., 15: 665, 1962.
8. Langope, W. T. — "Chronic bilateral pyelonephritis. Its origin and its association with hypertension". Ann. Int. Med., 11: 149, 1937.
9. Marner, I. L. and Jensen, F. — "Infectious renal disease in a Department of General Medicine". Act. Med. Scand. 174 (1): 11, July, 1963.
10. McQuaid, W., Jichlinski, D., and Macis, R. — "Nalidixic acid in urinary infections". Brith. Med. J., 5368: 1311, Nov. 23, 1963.
11. Oseasohm, R., and Quilligan, E. — "Selected aspects of urinary tract infection". The Med. Clin. of N. Am., 47 (5): 1331, Sep., 1963.
12. Petersdorf, R. G. — "Failure of prolonged treatment of chronic urinary tract infection with antibiotics". New Eng. J. of Med., 267: 999, 1962.
13. Séneca, N., Lattimer, J. K., and Zinsser, H. H. — "Chemotherapy of urinary tract infections with sulfachlorpyridazine (Sonilyn)". J. of the Am. Geriat. Soc., XI (8): 815, Aug., 1963.
14. Shils, M. E. — "Some metabolic aspects of tetracyclines". Clin. Pharmacol and therap. 3: 321, 1962.
15. Sweeney, F. J. — "Observations in the therapy of pyelonephritis". The Med. Clin. of N. Am., 47 (4): 1095, July, 1963.
16. Weis, X., and Parker, F. J. — "Pyelonephritis. Its relation to vascular lesion and to arterial hypertension". Medicine, 18: 222, 1939.

LA 5-METHYL-3PHENYL-4ISOXAZOLYL PENICILINA EN INFECCIONES PRODUCIDAS POR ESTAFILOCOCO PRODUCTOR DE PENICILINASA*

Por

Hernando Rocha Posada **

Durante el tiempo comprendido entre 1941 y 1959, sólo fue posible obtener 7 preparados penicilínicos, debido a ciertas limitaciones y dificultades de la técnica de fermentación biosintética. Estos compuestos o derivados fueron las penicilinas K, F, dihidro F, X, O, V y G, con semejanzas y diferencias antibacterianas frente a los diferentes microorganismos y por lo tanto con variada actividad terapéutica. A pesar de tratarse del más antiguo de los antibióticos y de ser el más extensamente usado, todavía no es empleado con el debido cuidado y rigor científico, impuesto por las experiencias clínicas y farmacológicas.

En general la penicilina es activa contra organismos gram positivos y su acción es más bactericida que bacteriostática. "In vitro", el neumococo, el estreptococo, muchos estafilococos

y ciertos *Clostridium*, son rápidamente inhibidos; las neisserias *meningitidis* y *gonorrhoeae* también son susceptibles. Sin embargo, tiene la penicilina G alguna actividad frente a la *Salmonella typhosa* y bacterias del género *Proteus*, especialmente el *mirabilis*.

La síntesis de varios preparados penicilínicos, en algo diferente a la penicilina G, ha permitido obtener cierta especificidad y selectividad en el tratamiento de algunas infecciones, especialmente estafilocócicas.

Luégo del año de 1959 se dispuso de abundantes cantidades de ácido-6-amino-penicilínico (6A.P.A.), núcleo básico de la penicilina (25), con el cual fue posible obtener muchos preparados biosintéticos para ensayo farmacológico y microbiológico. El primero en exhibir algunas propiedades significativamente superior a las penicilinas naturales fue la alpha-phenoxyethyl-penicilina, conocida como feneticilina (syncillin), la cual podía administrarse por vía oral proporcionando niveles sanguíneos aproximadamente del doble que los obtenidos con la penicilina V y mucho más elevados que con la penicilina G. Con esta primera penicilina sintética se inició la

* Trabajo llevado a cabo en la Unidad de Patología Infecciosa (Biopatología) de la Sección de Medicina Interna. Universidad Nacional. Hospital de San Juan de Dios de Bogotá, con subvención de los Laboratorios Bristol.

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

solución del problema que representaba en patología infecciosa la resistencia del estafilococo, ya que la misma se mostró activa contra el 30% de los estafilococos resistentes.

Posteriormente apareció la *alpha-amino-benzyl-penicilina*, rotulada como *pembritin* (comercial), activa contra un buen número de microorganismos gram negativos, exceptuando la *Klebsiella aerobacter* y la *Pseudomonas aeruginosa* (24), y gram positivas, salvo los estafilococos resistentes a la penicilina G.

También aparecieron la *alpha-phenoxypropyl-penicilina* (rotulada como *propicilina*), la *alpha-phenoxyisopropyl-penicilina* (no rotulada), la *alpha-phenoxybutyl-penicilina* (no rotulada) y la *alphaphenoxyisobutyl-penicilina* (no rotulada), las cuales son destruidas totalmente por la penicilinas, aunque más lentamente. Su actividad podría capacitarlas eventualmente para ser utilizadas frente a estafilococos productores de penicilinas. Sin embargo, aparentemente no tienen mayores ventajas sobre otras penicilinas sintéticas (13).

Un tercer grupo de penicilinas, con características interesantes frente a estafilococos productores de penicilinas y otros cocos, está representado por la *dimethoxy-phenil-penicilina*, rotulada como *meticilina* (*stafcilina*) y la *5-methyl-3 phenyl-4-isoxazoly-penicilina* rotulada como *oxacilina* (*prostaflina*)*. La primera, mucho más resistente que la segunda a la acción de la penicilinas, tiene el inconveniente de ser hidrolizada por el medio ácido gástrico, razón por la cual no se le puede administrar por vía oral. Con la segunda, que sí resiste elevadas concentraciones de iones hidrógenos (26), parece haberse llegado

a la solución del problema del estafilococo productor de penicilinas y por lo tanto resistente a la penicilina G (6).

Otra nueva penicilina sintética, usada en la Gran Bretaña, mas no en los Estados Unidos, es la *alpha-phenoxy-benzyl-penicilina* (*pembenicilina*). Posee el mismo espectro antibacteriano que las otras penicilinas y una buena absorción oral. Con ella se logran niveles séricos más elevados que los obtenidos con la penicilina V y la *feticilina*. Su efectividad frente a estreptococos y otros microorganismos sensibles a la penicilina G, es en general menor, comparada con la penicilina V (5-23-9); sin embargo, su uso en faringitis estreptocócica ha sido muy satisfactoria.

Muy recientemente otra penicilina sintética ha comenzado a utilizarse con resultados muy promisorios. Se trata de la D(-) *alpha-amino-benzyl-penicilina* rotulada como *ampicilina* (*pentrexyl*). Es soluble en el medio ácido gástrico y por lo tanto activa por vía oral. Posee efecto bactericida con bajas concentraciones orgánicas y se elimina en gran parte por la orina y la bilis, careciendo de efectos tóxicos. Su espectro antibacteriano abarca bacterias gram positivas tales como estafilococos resistentes a la penicilina G, estreptococo *fecalis*, neumococo y neisserias, además de actuar sobre gran número de bacterias gram negativas como son el *Alcaligenes fecalis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerobacter*, *Proteus vulgaris*, salmonellas y shigellas y algunos bacilos gram positivos como el *Bacillus anthracis*.

Penicilinas. En 1940 Abraham y Chain informaron que la resistencia a la penicilina de microorganismos como la *Escherichia coli* y otros gérmenes gram negativos del grupo tifoideo, era debido a la presencia de una enzima denominada penicilinas, la cual rompe el anillo beta-láctico de la pe-

* La oxacilina, comercialmente registrada con el nombre de *prostaflina*, fue proporcionada gentilmente por los Laboratorios Bristol.

nicilina transformándola en ácido penicilinoico sin actividad antibacteriana.

El estafilococo resistente produce, "in vitro", escasas cantidades de enzima, pero el agregado de penicilina G aumenta en cientos de veces la producción de la misma; luego la penicilina actúa como un estimulante en la producción de penicilinasa.

La enzima es capaz de inactivar las penicilinas a diferentes velocidades. Así, las formas F y K son más lentamente destruidas que la X y la G. La penicilina V muestra sólo escasas diferencias con la G y D(-)alpha-amino-benzyl-penicilina (ampicilina). La dimethoxy-phenyl-penicilina (metencilina), virtualmente es resistente a la degradación por la enzima y la oxacilina en un grado ligeramente inferior (7) (cuadros Nos. 1-2). Finalmente, la alpha-phenoxy-ethyl-penicilina (feneticilina), la a-phenoxy-propyl penicilina (propicilina), la a-phenoxy-isopropyl-penicilina, la a-phenoxy-butyl-penicilina y la a-phenoxy-isobutyl-penicilina, muestran una resistencia intermedia entre la penicilina G y la oxacilina.

Aparentemente la resistencia de los estafilococos a la penicilina depende de la rapidez con que el microorganismo produce penicilinasa capaz de destruir la penicilina, antes de ser destruido por la misma. Por lo tanto, las penicilinas que permanezcan activas por largos períodos de tiempo, tendrán mayor actividad antibacteriana frente al estafilococo que aquellas que son rápidamente destruidas. El bacilo cereus produce una penicilinasa mucho más potente que la estafilocócica, la cual es utilizada en el laboratorio para inactivar la penicilina en los medios de cultivo (29-8).

Las pruebas de sensibilidad a la penicilina G, bien por el método del disco o por el método de las diluciones en tubo, pueden constituir un método indirecto para conocer la produc-

ción de penicilinasa, cuando la determinación de la misma no puede hacerse por técnicas especiales y apropiadas (51). Si la concentración inhibitoria es superior a 0.39 mcgs. o no se observa una significativa zona de inhibición con discos de 2 mcgs., la cepa puede considerarse como productora de penicilinasa (19).

Recientemente se ha descubierto otra enzima denominada penicilina-acylase, frecuentemente referida como penicilin-amidasa. Esta enzima hidroliza la penicilina G a ácido-phenyl-acético (P.A.C.) y a ácido-6-amino-penicilánico (6A.P.A.), que aunque posee alguna propiedad antibacteriana nunca es comparable a la ejercida por la penicilina G. Poca importancia se le ha asignado a esta enzima, ya que la reducción de la cadena lateral que su acción produce, es reversible, pudiendo actuar como catalizadora en la adición de nuevas cadenas laterales. Esto ha sido aprovechado comercialmente para la producción de varios tipos de penicilina (17). Algunos investigadores relatan resistencia a la penicilina de algunas cepas bacterianas penicilino-amidasa positivas.

MATERIALES Y METODOS

El grupo de pacientes sometidos a la terapia con metil-fenil-isoxazolyl-penicilina ascendió a 38 entre hombres y mujeres, en su mayoría adultos. Fueron cuidadosamente seleccionados bacteriológicamente, desechándose todos aquellos casos que demostraron asociación bacteriana con gérmenes gram negativos. Todos fueron controlados clínicamente y a la mayoría se les practicó uno o más exámenes bacteriológicos de control. El método de aislamiento fue el usual para cocos gram positivos, sometiéndose todas las cepas de estafilococo a las pruebas de coagulación del plasma y de sensibilidad antibiótica frente a la oxacilina, penicilina G y otros qui-

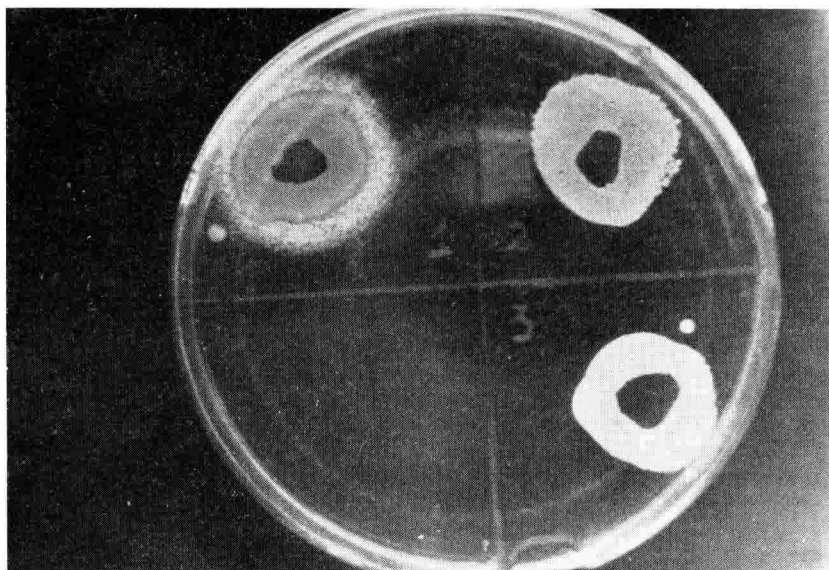
mio-antibióticos. Parte fundamental de esta observación clínica fue la investigación de la producción de penicilinas por parte de las cepas aisladas.

El método empleado se basa fundamentalmente en la difusión de la sustancia inhibitoria de los organismos en crecimiento, dentro de un medio de agar-penicilina, sembrado con organismos penicilo-sensibles.

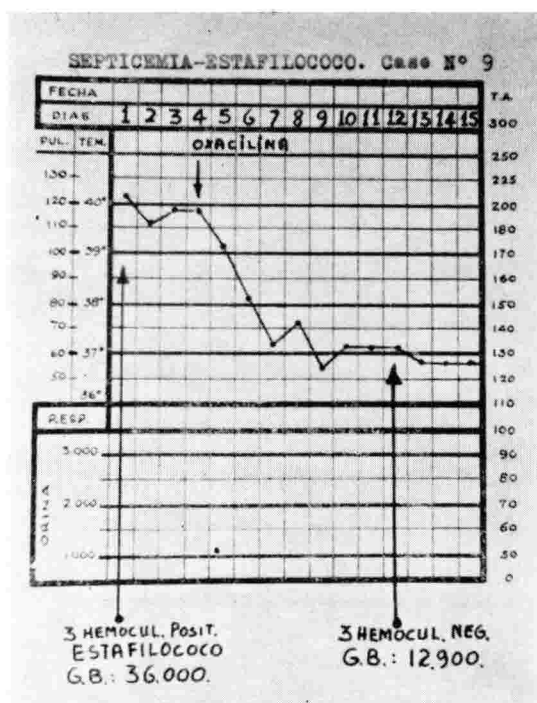
Se utilizó: a) infusión de cerebro-corazón-agar, el cual fue licuado y enfriado a una temperatura aproximada de 45°C ; b) una cepa de *Sarcina lútea*, aislada en el laboratorio, que se mostró sensible a una concentración de penicilina cristalina de 0.003 mcgs. por c.c. (equivalente a 0.005 U. por cc.). Esta cepa se sembró en caldo nutritivo y luego de 18 horas de incubación se agregó al medio de cultivo, hasta lograr una dilución final de 1:100. Conjuntamente se adicionó una solución fresca de penicilina G hasta obtener una concentración en el medio de 0.005 mcgs. (0.008 U.) por cc. La mezcla se virtió rápidamente

en cajas de petri estériles, dejándose enfriar y endurecer a la temperatura ambiente. El organismo a investigar, cultivado en caldo nutritivo durante 18 horas, se extendió con asa redonda sobre el agar, formando un círculo o una elipse y luego se incubó a 37°C . por 36 a 48 horas. La lectura se efectuó a las 24 horas.

Si el microorganismo sembrado en la superficie produce penicilinas, se desarrollará una zona de colonias satélites de *Sarcina lútea* en el agar bajo la superficie de crecimiento, que se extenderá hacia el centro y la periferia del anillo delineado. Esta cepa de *Sarcina* crece formando colonias opacas, con pigmento amarillo carmelita. Si no existe producción de penicilinas, la superficie y el fondo permanecen definitivamente claros: el crecimiento de la sarcina fue inhibido por la penicilina del medio. En el caso de que la cepa produzca penicilinas, ésta transformará la penicilina en ácido penicilinoico, inactivo, permitiendo el libre crecimiento de la sarcina.



Cepa No. 1: productora de penicilinas A. Cepas 2-3: controles negativos.
Cuadrante vacío: control del medio.



Septicemia Estafilocócica - Exito

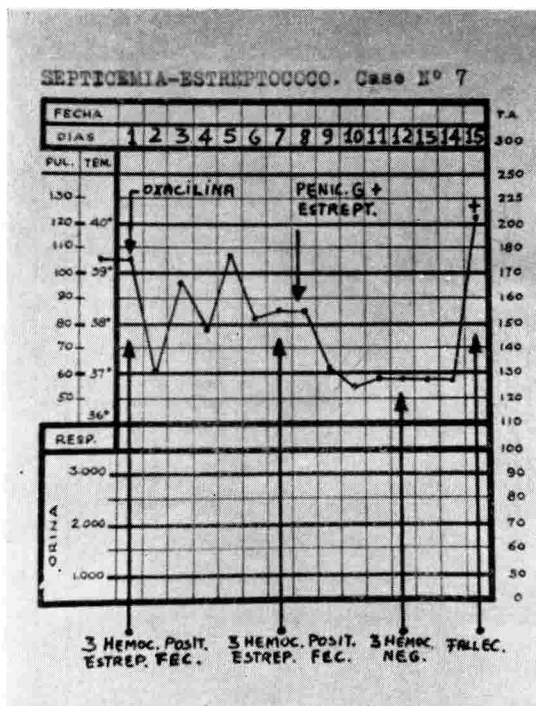
RESULTADOS

Sobre el total de casos estudiados, que ascendió a 38 entre hombres y mujeres, los resultados fueron satisfactorios en el 71.05%. A efectos de hacer más comprensibles los mismos, se han establecido grupos de enfermedades afines, anotándose en cada caso la gravedad del proceso, la dosis empleada, la duración del tratamiento, así como la vía de administración. Todas las cepas de estafilococo aisladas se mostraron resistentes a la penicilina G, mientras que el 90.9% de las mismas fue sensible a la oxacilina.

Septicemia. Este grupo comprendió 15 casos de sepsis, de los cuales 12 eran producidos por estafilococo, 2 por estreptococo (viridans y fecalis

respectivamente) y uno por la asociación de estafilococo y estreptococo viridans.

Habían sido tratados previamente con uno o varios antibióticos, once de ellos sin resultado. Fallecieron tres pacientes (casos 1, 2 y 4 referidos en la tabla I) a los cuales se les practicó autopsia. El primero sólo recibió oxacilina parenteral por 4 días (16 gms. en total) y la autopsia (N° 123/63) demostró una pielonefritis aguda abscedada, bronconeumonía severa, además de todos los cambios orgánicos propios de septicemia. El segundo caso, un craneofaringioma con sepsis postquirúrgica muy severa, había recibido previamente 222 millones de penicilina cristalina además de varios gramos de tetraciclina y novobiocina.



Septicemia Estreptocócica - Fracaso

Fue tratado con 6 gramos parenterales diarios de oxacilina por 12 días sin ningún resultado. La autopsia (N° 124/63) demostró trombosis del seno longitudinal superior, edema cerebral muy severo y cambios generales de septicemia. El último caso, también de pronóstico reservado desde un principio por la gravedad clínica (temperatura de 40.7° C. y avanzado estado de toxemia), no mejoró en ningún momento, luego de 7 días de tratamiento parenteral. La autopsia (N° 376/63) reveló trombosis de la vena safena interna, pericarditis y miocarditis aguda severa, además de múltiples abscesos musculares.

Los otros fracasos contabilizados (Nos. 3-5-6 y 7) eran igualmente casos muy graves con gran toxemia e

hipertermia y varios días de evolución. La falta de respuesta clínica a la administración de oxacilina obligó al cambio de antibiótico. Así, en un caso se administró aureomicina, en otro oxitetraciclina más penicilina cristalina y en el último estreptomycinina más penicilina. Todos los tres casos respondieron favorablemente. Es interesante anotar que el caso tratado con estreptomycinina era causado por estreptococo fecalis, germen éste que creció repetidamente en los cultivos de control cuando se administraba oxacilina, desapareciendo finalmente luego de la administración de penicilina más estreptomycinina.

En ocho casos (53.3%) la respuesta a la oxacilina fue excelente. Se trataba de pacientes igualmente con sep-

sis muy severa, fiebre de 39° a 40.5° C. y cuadro toxémico acentuado. La temperatura descendió entre el primero y el sexto días de tratamiento. Sólo un paciente recibió el antibiótico por vía parenteral exclusiva; en tres casos se inició parenteral combinándose al 3°-4° días por vía oral y en cuatro casos el tratamiento fue exclusivamente oral. Los hemocultivos seriados de control, practicados a cuatro de ellos, fueron negativos.

Afecciones óticas supuradas. (Tabla II). Este grupo comprendió siete pacientes con supuración ótica, a partir de la cual se aisló exclusivamente estafilococo patógeno. Tenían compromiso mastoideo dos de ellos y supuración bilateral tres de los cinco restantes. Todos los casos fueron clasificados clínicamente como leves y la terapia antibiótica fue exclusivamente oral, variando la dosis entre 1 y 4 gms. por día, por períodos de tiempo que oscilaron entre 7 y 15 días. Tres de ellos habían recibido previamente sulfas y antibióticos sin ningún resultado, mejorando dos luego de la terapia con oxacilina. En el 57.1% la otorrea desapareció totalmente. En un caso el antibiótico se asoció al tratamiento quirúrgico por tratarse de un colesteatoma, y en tres casos no se obtuvo ninguna mejoría clínica ni bacteriológica, ya que los cultivos seriados de control demostraron persistentemente el estafilococo.

Afecciones de la piel y del tejido celular subcutáneo. (Tabla III). De este grupo fue tratado por vía parenteral sólo un caso y por vía oral los seis restantes, con una dosis más o menos semejante a la empleada en las afecciones óticas: 2 a 4 gms. diarios por períodos de tiempo de 4 a 15 días. En seis casos se aisló estafilococo patógeno puro y sólo en un paciente este germen se asoció a estreptococo beta hemolítico. Clínicamente todos fueron clasificados como leves. Los resulta-

dos en forma global fueron satisfactorios en el 85.79%.

Se refieren los resultados como mejoría en dos casos en los cuales se asoció la oxacilina al drenaje quirúrgico (abscesos de pared) y curación en los restantes, en los cuales el proceso cedió completamente. El fracaso referido (caso N° 7) correspondió a una fistula infectada luego de una laminectomía y tratada previamente con dosis elevadas de penicilina y eritromicina. A pesar de la oxacilina parenteral y local, la supuración persistió y el estafilococo se aisló en repetidos estudios bacteriológicos de control. Reoperado el paciente, se le halló una gasa, olvidada en la primera intervención, la cual se extrajo, cesando de inmediato la supuración.

Afecciones varias. (Tabla IV). Este grupo comprendió a cuatro pacientes con osteomielitis crónica, una aguda, dos pacientes con sinusitis maxilar aguda, un caso de adenitis inguinal supurada y uno de pitorox de recto. Clínicamente fueron clasificados como leves siete de ellos y dos como graves (osteomielitis 2 y 3). Los resultados fueron satisfactorios en todos los casos. Recibieron oxacilina oral ocho de ellos, a la dosis de 3 gms. por término medio y por períodos de tiempo que oscilaron entre 5 y 16 días. Los procesos sinusales agudos y la adenitis inguinal curaron completamente. Los casos de osteomielitis mejoraron notoriamente su supuración y, si bien no desapareció, sí se demostró la ausencia del estafilococo en cultivos de control, aunque aparecieron gérmenes gram negativos (*E. coli*, *Paracolobactrum*, *Klebsiella aerobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*). La persistencia de la supuración, atribuible a esta variación bacteriológica es debida a que los pacientes permanecen en sala séptica. Es posible que con un aislamiento adecuado se eviten las sobreinfecciones. Finalmen-

te, al paciente con pitorax se le asoció a la terapia antibiótica la decorticación, saliendo por curación.

COMENTARIOS

La oxacilina es la sal sódica del monohidrato 5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl-penicilina, preparada por acetilación a partir del ácido 6-amino penicilina (6A.P.A.) (31) y del ácido 5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl carboxílico. Es considerablemente más resistente a la acción ácida que la meticilina, pero menos que la feneticilina. Su espectro antibacteriano es cualitativamente similar al de la penicilina G (16-15-1). Al igual que la feneticilina, es menos activa que la penicilina G frente a cepas sensibles, pero muy efectiva frente a cepas resistentes (19).

El estreptococo fecalis (18) y otros estreptococos, así como el neumococo, son menos sensibles a la oxacilina que a la penicilina G (7-14-26). Su efectividad ante espiroquetas y clostridias (14) no ha sido comprobada, careciendo de acción totalmente frente a bacterias de los géneros *Proteus*, *Escherichia* y *Hemophilus*.

Su más interesante propiedad es la firme actividad frente a cepas de estafilococo productoras de penicilinas (25), la mayoría de las cuales son inhibidas "in vitro" por concentraciones inferiores a los 0.78 mcg. White y col. (30), en un reciente estudio, demostraron, sobre 30 cepas de estafilococo productoras de penicilinas, una inhibición de todas ellas con concentraciones de 6.25 mcgs. de oxacilina, mientras que con las mismas concentraciones de meticilina, feneticilina y penicilina G, eran inhibidas sólo el 86%, 33% y 30% de las cepas respectivamente. Aun con una concentración de 3.12 mcgs. la oxacilina inhibió todas las cepas, mientras que sólo un 63% era inhibido por la meticilina y ninguna por la feneticilina

y la penicilina G. Aparentemente no se han desarrollado cepas resistentes de microorganismos que sean susceptibles a la oxacilina (7-2-4-11).

Algunas investigaciones recientes han permitido observar que la meticilina y la oxacilina desarrollan efectos nocivos no vistos por el uso de la penicilina G, como son cierta nefrotoxicidad (cit. 19) y granulocitopenia (22-27) con la meticilina y sólo ocasional elevación de la transaminasa glutámica sérica con el uso de la oxacilina (cit. 19); náuseas, vómito y diarrea, son efectos colaterales de excepción luego de su administración oral (19).

Esta mínima toxicidad, la relativa escasez de trastornos alérgicos (7-10-21-19), la rápida absorción por el tracto gastrointestinal y la resistencia a la acción de la penicilinas, hacen de la oxacilina la droga antibiótica de elección en el tratamiento de los procesos sépticos producidos por estafilococo resistente a la penicilina G. Luego de una simple dosis oral de 250 mgs., los niveles sanguíneos son elevados y efectivos a la hora de la ingestión, persistiendo por lo menos durante 4 horas. Cuando se administra una dosis de 500 mgs. cada seis horas, se obtienen niveles sostenidos de 0.5 mcgs. por cc. (7). Sin embargo, en aquellos casos en que se desee obtener niveles más altos sostenidos de oxacilina sin aumentar la dosis, la administración de probenecid que "bloquea" la excreción renal del antibiótico, está indicada (28). Numerosos investigadores (21-20-19-12) recomiendan minimizar el uso de las penicilinas sintéticas como forma de evitar la aparición de resistencia. Martin y Welman (21) aconsejan su uso cuando el estafilococo se muestre resistente a la penicilina G, utilizando esta última electivamente cuando la cepa se muestra sensible. Dividen las afecciones estafilocócicas en tres grupos, con el objeto de puntualizar

normas terapéuticas. La endocarditis estafilocócica, la única representante del primer grupo, debe ser tratada en primera instancia con penicilina G, debido a que su poder bactericida es superior al de las penicilinas sintéticas. Si la cepa se muestra resistente debe usarse electivamente la oxacilina, antes que drogas que poseen cierta toxicidad como son la kanamicina, vancomicina y ristocetina. El segundo grupo incluye bacteremia, meningitis, neumonía, abscesos viscerales, peritonitis, mastoiditis, artritis y ciertas infecciones del tracto urinario. Si bien las mencionadas infecciones pueden tratarse con antibióticos del tipo de la eritromicina y la novobiocina, el uso de las penicilinas sintéticas debe tenerse en consideración, aunque su indicación no es primordial como en el caso de la endocarditis. Sin embargo, opinan, su uso es preferible al empleo de drogas más tóxicas como son la vancomicina, la kanamicina, el cloranfenicol, la ristocetina, etc. Finalmente, en el tercer grupo incluyen infecciones cutáneas, abscesos dentales, otitis, mastoiditis, sinusitis, enteritis, faringo-amigdalitis, osteomielitis y algunas infecciones urinarias. Debido al hecho de que estas afecciones requieren una terapéutica menos heroica, que puede complementarse con drenaje quirúrgico, es aconsejable escoger entre la eritromicina, la triacetiloleandomicina y la novobiocina, si el germen es resistente a la penicilina G. Ahora bien, si no es posible su aplicación, utilizar las penicilinas sintéticas. El empleo de kanamicina, vancomicina, cloranfenicol, ristocetina, tetraciclina y nitrofuranos debe considerarse en último término.

Algunos autores (19) recomiendan iniciar el tratamiento con penicilina G, asociada a una penicilina sintética, cuando no se conoce la sensibilidad bacteriana a la primera. Si el microorganismo se muestra sensible, continuar con Benzyl-penicilina, desconti-

nuando la forma sintética; en caso contrario continuar ésta por vía parenteral, si el caso lo requiere, o bien cambiar por vía oral.

White y Smith (30) utilizaron la oxacilina oral en un grupo de pacientes con infecciones producidas esencialmente por estafilococo resistente a la penicilina G, previamente tratados con otros antibióticos. La observación clínica se hizo en osteomielitis, bacteremias, celulitis, piodermitis e infecciones respiratorias. La respuesta fue favorable en todos. Bunn y col. (7) relatan igualmente excelentes resultados en un grupo similar.

Gadner y col. (12) recomiendan la oxacilina como el antibiótico de elección en el tratamiento de la enteritis estafilocócica o enteritis pseudomembranosa. En 12 de 18 casos observados, la respuesta clínica a la eritromicina y cloranfenicol fue muy pobre, ya que la fiebre, la diarrea y la toxemia persistieron. Esta misma situación persistió aún con el uso de otros antibióticos como la kanamicina, la ristocetina y la novobiocina. Por el contrario, con el uso de la oxacilina la respuesta fue dramática: la fiebre y la distensión abdominal cedieron en 48 horas y la diarrea en 72; todos los seis casos sobrevivieron mientras que fallecieron 8 de los 12 casos tratados con otros antibióticos. Klein y col. (18) relatan una casuística más numerosa de pacientes con infecciones estafilocócicas del tracto respiratorio bajo, bacteremia, endocarditis, neumonía y traqueobronquitis. De los 124 casos tratados, fallecieron el 35% de los clínicamente graves. La mortalidad en las infecciones respiratorias ascendió a 44% y en la bacteremia al 56%. En la Unidad de Patología Infecciosa la mortalidad ascendió al 46.7% en el grupo de septicemia tratado.

Schumer (26) evalúa clínicamente 56 casos de celulitis, abscesos, infección de fístulas, peritonitis y septicemia.

mias, producidas exclusivamente por estafilococo. Los resultados globales satisfactorios ascendieron al 83%, cifra esta que se halla dentro del 75 al 85% de éxitos relatados por numerosos investigadores con el uso de la oxacilina. Estas cifras son comparables al 71.05% de los éxitos que se relatan en el presente trabajo.

RESUMEN

Se ensayó la 5-methyl 3-phenyl-4-isoxazoly-penicilina en un grupo seleccionado de pacientes con infección

localizada o sistematizada producida por estafilococo productor de penicilinas; se describe la técnica para investigar la producción de penicilinas por una cepa bacteriana. Los resultados fueron satisfactorios en el 71.05% del total de los casos estudiados que incluían 15 septicemias, 7 afecciones óticas supuradas, 7 infecciones de la piel y del tejido celular subcutáneo y 9 infecciones varias. El uso oral o parenteral de la oxacilina no conllevó ninguna manifestación de intolerancia o de toxicidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Abu-Nassar, H., William, T. W., and Yow, E. M. — "Comparative: laboratory and clinical observations on two oral penicillins oxacillin and ancillin". *Am. J. M. Sc.* 245: 459, 1963.
2. Allen, J. D., Roberts, C. E., and Kerby, W. M. M. — "Staphylococcal septicemia treated with methicillin". *New Eng. J. Med.*, 266: 111, 1962.
3. "Appraisal of the penicillins". *Lancet* 2: 562, Sep. 14, 1963.
4. Artz, C. P., and Grogan, J. B. — "Staphylococcal infections, incidence environmental and laboratory studies". *Ann. Surg.*, 154: 573, 1961.
5. Barber, M., and Watworth, P. M. — "Antibacterial Activity of penicillins". *Brit. M. J.*, 1: 1159, 1962.
6. Bulger, R. J., Lindholm, D. D., Murray, J. S., and Kerby, W. M. M. — "Effect of uremia on methicillin and oxacillin blood levels". *J. A. M. A.* 187 (5): 319, Feb. 1, 1964.
7. Bunn, P. A., and Amrerg, J. — "Initial Clinical and laboratory experiences with methyl-phenyl. Isoxazoly-penicillin (P-12)". *New York State J. of Med.* 61 (24): 4158, Dec. 15, 1961.
8. Cartelon, J., and Hanburger, M. — "Unmasking of false-negative blood cultures in patients receiving new penicillins". *J.A.M.A.*, 186 (2): 157, 1963.
9. Carter, M. J., and Brumfitt, W. — "Bacteriological and clinical studies with phenoxy-benzyl penicillin". *Brit. M. J.*, 1: 80, 1962.
10. Cockcroft, W. H. — "Antibiotics for staphylococcal infection". *Canad. Med. Ass. J.* 89: 1033, Nov. 16, 1963.
11. Dickinson, J. M., and Pride, M. B. — "Treatment of staphylococcal infections with methicillin". *Brit. Med. J.*, 1: 432, 1962.
12. Gardner, R. J., Hanegar, G., and Preston, F. W. — "Staphylococcus, enterocolitis". *Arch. of Surg.*, 87 (1): 58, July, 1963.
13. Gourevitch, A., Hunt, G. A., Luttinger, J. R., Cormack, C. C., and Lein, J. — "Activity of α -phenoxyalkyl-penicillins against sensitive and resistant staphylococci". *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 107: 455, 1961.
14. High, R. H., and Huang, N. N. — "Penicillin G and related compounds". *Ped. Clin. of N. Am.*, 10 (3): 745- Aug., 1963.
15. Kirby, W. M. M., Rosenfeld, L. S., and Brodie, J. — "Oxacillin: laboratory and clinical evaluation". *J. A. M. A.*, 181: 739, 1962.
16. Klein, J. O., Sabath, L. D., and Finland, M. — "Laboratory Studies on oxacillin. In vitro activity against staphylococci and some other bacterial pathogens. Absorption and urinary excretion in normal young men". *Am. J. N. Sc.* 245: 399, 1963.
17. Klein, J. O., and Finland, M. — "The new penicillins". *The New Eng. J. of Med.*, 269 (19): 1019, Nov. 7, 1963.
18. Klein, J. O., Sabath, L. D., Steinhaver, B. W., and Finland, M. — "Oxacillin treatment of severe staphylococcal infections". *The New Eng. J. of Med.*, 269 (23): 1215, Dec. 5, 1963.

19. Koenig, M. G. — "The treatment of staphylococcal infections". *The Med. Clin. of N. Am.*, 47 (5): 1231, Sep., 1963.
20. Louria, D. B. — "The treatment of endocarditis". *Am. Heart J.*, 66 (3): 429, Sep., 1963.
21. Martin, W. J., and Wellman, W. E. — "Clinically useful antimicrobial agents. A selection of regimen". *Postgrad. Med.*, 33 (5): 507, May, 1963.
22. McElfresh, A. E., and Huang, N. N. — "Bone-marrow depression resulting the administration of methicillin". *New Eng. J. Med.*, 266: 246, 1962.
23. Rollo, I. M., Somers, G. F., and Burley, D. M. — "Bacteriological and pharmacological properties of phenoxy-benzyl-penicillin". *Brit. M. J.*, 1: 76, 1962.
24. Ross, S., Lovien, E. W., Zaremba, E. A., Burgeois, L., and Puig, J. R. — "Alpha-aminobenzyl penicillin: New Broad Spectrum Antibiotic". *J. A. M. A.*, 182: 238, 1963.
25. Sabath, L. D., Klein, J. O., and Finland, M. — "Ampicillin (2-biphenyl-penicillin): Antibacterial activity and clinical pharmacology". *The Am. J. of the Med. Sc.*, 246 (2): 129, Aug., 1963.
26. Schumer, W. — "Sodium oxacillin in surgical infections. Clinical evaluation". *Arch. of Surgery*, 87 (3): 507, Sept., 1963.
27. Simon, H. J., and Rantz, L. A. — "The newer penicillins. II. Clinical experiences with methicillin and oxacillin". *Ann. Int. Med.* 57: 344, 1962.
28. Simon, H. J., and Rantz, L. A. — "The newer penicillins. I. Bacteriological and clinical pharmacological investigation with methicillin and oxacillin". *Ann. Int. Med.* 57: 335, 1962.
29. Stewart, G. I., Harrison, P. M., and Hall, R. J. — "Microbiologic studies on sodium 6-(2,6-dimethoxybenzamida) penicillinate monohydrate (BRL 1241) in vitro and in patients". *Brith. Med. J.*, 2: 694, 1960.
30. White, A. C., and Smith, J. — "Antistaphylococcal Activity of Penicillin P12". *Am. J. of the Med. Sc.*, 241 (2): 124, Feb., 1962.

CUADRO N° 1.

Grupo de penicilina	Inactivación por penicilinasas	Acción contra estafilococo no productor de penicilinasas y otros cocos
I. Benzyl-penicilina (G) Phenoxymethyl-penicilina (V) Alpha-aminobenzyl penicilina (pembritin)	Rápida y completa.	Muy efectiva.
II. A-phenoxyethyl-penicilina (feneticilina) A-phenoxypropyl-penicilina (propicilina) A-phenoxisopropyl-penicilina (no rotulada) A-phenoxybutyl-penicilina (no rotulada) A-phenoxyisobutyl-penicilina (no rotulada)	Lenta pero usualmente completa.	Algunas veces tan efectivas como las penicilinas del grupo I.
III. Dimethoxyphenyl-penicilina (meticilina) Methyl-phenyl-isoxazolyl penicilina (oxacilina).	Ausente o lenta incompleta.	Moderadamente efectiva.

CUADRO N° 2.

GRADOS DE DESTRUCCION DE LAS PRINCIPALES PENICILINAS

Penicilina	Penicilinasas estafilococo	Penicilinasas bacilo cereus
Penicilina G	100 %	100 %
Feneticilina	87 %	90 %
Meticilina	0.4 %	2.3 %
Oxacilina	0.6 %	1.2 %

TABLA N° I
SEPTICEMIA

Caso	Germen	Trat. previo	Dosis	Oxacil.	Dosis día gms.	Duración días	Dosis total gms.	Evolución
1	Estaf.	Estrep-Acrom.	3-6 gms.	I. M.	4	4	16	Fracaso *
2	Estaf.	Tet. Pen. Nov.	2-222 mill. 3 g.	I. M.	4	19	76	Fracaso *
3	Estaf.	Pen.	12 mill.	I. M.	3	6	18	Fracaso
4	Estaf.	Pen. Tetrac.	112 mill. 12 g.	I. M.	3	7	21	Fracaso *
5	Estaf.	Pen. Estrep.	62 mill.	I. M.	1.5	14	88	Fracaso
			6 g.	Oral	4.5			
6	Estaf.	Ninguna	—	I. M.	3	10	30	Fracaso
7	Enteroc.	Ninguna	—	I. M.	4	7	28	Fracaso
8	Estaf.	Pen.	11 mill.	I. M.	3	7	21	Curación
9	Estaf.	Pen. Clor.	36 mill.	I. M.	4	20	100	Curación
			4 g.	Oral	6			
10	Estaf.	Ninguna	—	Oral	6	16	96	Curación
11	Estaf.	Pen.	40 mill.	I. M.	3			
				Oral	4	16	61	Curación
12	Estaf.	Pen.	84 mill.	Oral	6	25	150	Curación
13	Estaf.	Pen.	120 mill.	Oral	6	12	72	Curación
14	Estrep virid.	Ninguna	—	Oral	5	20	100	Curación
15	Estaf. *							
	Estrep virid.	Pen. Sulf.	73 mill.	I. M.	2	13	44	Curación
			4 g.	Oral	4			

* Fallecidos.

TABLA N° II
AFECCIONES OTICAS SUPURADAS

Caso	Afección	Trat. ant. previo	Oxacil.	Dosis día. gms.	Dosis total	Días	Evolución
1	Otit. med. sup. cron.	Ninguno	Oral	1	7	7	Curación
2	Otit. med. sup. cron.	Pen. 17 mill. sulf. 7 g.	Oral	3	21	7	Curación
3	Otit. med. sup. cron.	Cloranf. pen.	Oral	1.5	22.5	15	Fracaso
4	Otit. med. sup. cron. bilateral	Pen.	Oral	1.3	19	9	Curación
5	Otit. med. sup. cron. bilateral	Ninguno	Oral	2	20	10	Fracaso
6	Otomast. cron.	Ninguno	Oral	4	36	9	Fracaso
7	Colesteatoma- Otomast. cron. *	Ninguno	Oral	2	14	7	Curación

* Asociado con tratamiento quirúrgico.

TABLA N° III
AFECCIONES BACTERIANAS DE LA PIEL Y TEJIDO CELULAR SUBCUTANEO

Caso	Afección	Germen	Trat. previo	Oxacil.	Dosis gms.	Durac. días	Evolución	Control bacteriol.
1	Absceso de pared *	Estaf.	Pen. 17 mill. clorf. 18 g.	Oral	2	7	Mejoría	No
2	Absceso de pared *	Estaf.	Ninguno	Oral	2	15	Mejoría	Negativo
3	Herida infectada	Estaf. *						
4	Deshidrosis impet.	Estrep. B.	Ninguno	Oral	2	7	Curación	Negativo
5	Piodermitis folic.	Estaf.	Ninguno	Oral	4	4	Curación	No
6	Piodermitis folic.	Estaf.	Ninguno	Oral	3	6	Curación	No
7	Fístula lumbar	Estaf.	Pen. 10 mill. erit. 28 g.	Oral	2	6	Curación	No
				I. M.	2	8	Fracaso	Estaf.

* Asociado con drenaje quirúrgico. Los casos que figuran como no controlados no tenían supuración alguna para cultivar.

TABLA N° IV
AFECCIONES VARIAS

Caso	Afección	Trat. previo	Oxacil.	Dosis por día gms.	Duración	Dosis total	Evolución	Control bacteriol.
1	Osteom. costal cron.	Ninguno	I. M.	2	12	24	Mejoría	No
2	Osteom. iliaca cron.	Pen. 2 mill. clorí. 15 g. tetrac. 8 g.	Oral	2	16	32	Mejoría	Negativo
3	Osteom. tibial aguda	Ninguno	Oral	4	12	48	Mejoría	Negativo
4	Osteom. tibial cron.	Tetrac.	Oral	2	11	22	Mejoría	Negativo
5	Osteom. tibial cron.	Ninguno	Oral	2	14	28	Mejoría	Negativo
6	Sinusitis max. ag. unit.	Ninguno	Oral	1	13	13	Curación	No
7	Sinusitis max ag. bil.	Ninguno	Oral	1.5	15	21.5	Curación	No
8	Adenitis inguinal sup.	Ninguno	Oral	3	7	21	Curación	No
9	Pitórax der. *	Pen. 70 mill. estrept. 17 g.	Oral	4	5	20	Mejoría	Negativo

* Asociado a decoración.

EFFECTO DEL D-ISOPROTERENOL SOBRE EL CRECIMIENTO DE MELANOMAS EXPERIMENTALES

Por

José Perea Sasíaín *

y

Alicia Gaitán Cortés **

INTRODUCCION

En un experimento informado anteriormente (1), se encontró una diferencia apreciable, pero sin significación estadística, en el peso promedio de melanomas en jámsteres inyectados con D-isoproterenol con el de los controles y el de otros grupos experimentales. Sin embargo, los efectos tóxicos de la droga sobre los animales no permitieron concluir si la diferencia se debió a un efecto tóxico primario para el tumor o secundario a alteraciones sistémicas.

Aquí informamos de dos experimentos adicionales con esta droga sobre melanomas transplantables del jámster y del ratón. Para hacer menos marcados los efectos tóxicos del D-isoproterenol, mucho menos activo biológicamente (2) que su isómero L, pero casi tan tóxico como el (3), se administró en el agua de bebida, como

sus sales bitartrato, o al final, sulfato de DL isoproterenol, buscando una acción de la droga más continua.

MATERIALES Y METODOS

El melanoma del jámster fue un obsequio del doctor H. S. N. Greene (4), y el del ratón, tumor de Harding-Passey (5), del doctor Miyacoto. Los jámsteres sirios (*Mesocricetus auratus* W.), provenían de nuestra colonia y los ratones de un núcleo de cría de ratones albinos ICR, recibidos inicialmente de Hemlock Hollow Farms, Wayne, N. J.

El D-isoproterenol, bitartrato, fue un obsequio de los Laboratorios Ricordati, de Milán, y el DL isoproterenol, sulfato, de los Laboratorios Abbott de Colombia, por gentileza del doctor Salvador Alvarez, a quienes agradecemos su ayuda.

Los tumores fueron transplantados por inoculación de una suspensión en solución salina producida por desmenuzamiento del melanoma de Greene y por trituración al mortero del de Harding y Passey.

* Prof. Asistente Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

** Bacterióloga Jefe Control Biológico, Instituto Farmacológico Colombiano.

PROCEDIMIENTOS

Se tomaron 26 jámsteres adultos de ambos sexos (13 machos y 13 hembras) transplantados previamente, por lo cual todos presentaban tumores bien desarrollados. A 16 se les administró diariamente D-isoproterenol bitartrato en el agua de bebida, en concentración de 0.6 mg./cc., variable entre 0.4 y 0.9 mg. según la ingestión de agua de cada animal. Al retirar la solución sobrante, 24 horas después, tenía un color rosado. Los 10 animales restantes, se utilizaron como controles, suministrándoles una cantidad de agua igual a la de solución para los animales de ensayo. La comida (5) fue suministrada *ad libitum*. El experimento se prolongó 24 días, al cabo de los cuales los animales fueron sacrificados con éter, los tumores desecados y pesados en una balanza Mettler P-120 exacta al centígramo.

Para el segundo experimento se tomaron 90 ratones ICR adultos de ambos sexos (60 machos y 30 hembras), transplantados 20 días antes; se sa-

crificaron 15 de ellos y se creyó apreciar crecimiento bueno del tumor. A 30 ratones (20 machos y 10 hembras) se les administró DL isoproterenol sulfato en la dosis de 1 mg./cc. en el agua de bebida durante 30 días. A otros 20 (12 machos y 8 hembras) se les administró D-isoproterenol, bitartrato, 100 mg./kg. de peso en solución salina (0.01 cc./g. primero, luego 0.005 cc./g.) cada 12 horas durante 12 días, y DL-isoproterenol sulfato a la dosis inicial de 40 mg., luego 30 mg./kg. peso, en solución salina (0.005 cc./g. peso) cada 12 horas durante 12 días más, por vía subcutánea.

Como controles se tomaron 25 animales, 13 (8 machos y 5 hembras) inyectados con solución salina (0.01 y luego 0.005 cc./g. peso) y 12 (8 machos y 4 hembras), que ingerían agua en la misma cantidad de los tratados con solución acuosa por vía oral.

RESULTADOS

El peso promedio de los melanomas de jámsteres tratados fue de 15.79 g (E.s. = 7.93), que comparado con los de los controles de 18.98 (E.s. = 7.24) no muestra diferencia significativa estadísticamente.

En los ratones el crecimiento del tumor fue muy lento, tanto en los tratados como en los controles, observándose sólo 3 ratones (2 tratados y 1 control) con tumores superiores en peso a 100 mg.

COMENTARIO

Por vía oral el D-isoproterenol produce menos efectos tóxicos sistémicos sobre el jámster sirio, que por vía subcutánea. En los ratones inyectados se observaron ulceraciones en el sitio de la inyección, que curaron al disminuir la cantidad de líquido inyectado, aumentando la concentración de

la solución. Se observó el aumento del tamaño de las glándulas salivares ya descrito (7), más acentuado por la administración parenteral.

Respecto al efecto sobre los melanomas, en el jámster la única correlación fue que los tumores de mayor tamaño inicial tuvieron el mayor pe-

so al final, sin relación directa con la cantidad de droga ingerida por animal o por peso. En los ratones el pobre crecimiento sólo permite concluir

que el isoproterenol no produjo inhibición en 3 casos, únicos que desarrollaron tumores.

RESUMEN

Dos experimentos adicionales realizados para establecer si el D-isoproterenol tiene acción inhibidora sobre un

melanoma del jámster (Greene) y otro del ratón (Harding Passey) no dieron resultados concluyentes.

SUMMARY

In two trials made to estimate the activity of D-isoproterenol on melanomas of the hamster (Greene)

and the mouse (Harding-Passey), the results were inconclusive.

BIBLIOGRAFIA

1. Perea Sasiain, J. — Rev. Fac. Med. (Bogotá). En prensa.
2. Beccari, E., Beretta, A., y Lawendel, J. S. — Science 118, 249 (1953).
3. Lindner, A., y Stumpf, Ch. — Scientia Pharm. 21, 1 (1953).
4. Greene, H. S. N. — Cancer Res. 18, 422 (1958).
5. Harding, H. E., y Passey, R. D. J. — Path. Bact. 33, 417 (1930).
6. Perea Sasiain, J. — Rev. Hosp. San Juan de Dios (Bogotá), por publicar.
7. Brown-Grant, K. — Nature 191, 1076 (1961).