



# ANALES DE MEDICINA Y CIRÚGIA

PUBLICADOS BAJO LA DIRECCION DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

AÑO LIII - II EPOCA

JULIO - SEPTIEMBRE 1977

VOL. LVII - NUM. 249

# HUBERNOL

inicio de un nuevo  
desarrollo

**NUEVO PRODUCTO**

LABORATORIOS HUBBER, S. A. — BARCELONA

(Véase más información en pág. 167)



# TILITRATE

EFICACIA ANALGESICA  
A LA MEDIDA  
DEL DOLOR

**FORMULA:** Clorhidrato de Tilidine

**INDICACIONES:** Gracias a su potente acción analgésica, TILITRATE, está indicado para el tratamiento de los dolores intensos de cualquier etiología y localización.

**CONTRAINDICACIONES:** Niños menores de un año  
Aun cuando en experiencias efectuadas en animales se demostró la ausencia de efectos teratogénicos, es preferible no administrar el fármaco a mujeres en estado de gestación.

**EFFECTOS SECUNDARIOS:** Por tratarse de un analgésico potente, puede provocar la aparición de mareos, vómitos o náuseas. Se impide su presentación evitando la fatiga corporal y acostándose en el momento en que se observa su aparición.

**PRECAUCIONES:** Debe administrarse con precaución en enfermos nefrolitiasicos con insuficiencia renal o hepática.  
Los pacientes en tratamiento, no deben conducir automóviles ni manejar máquinas peligrosas así como tampoco ingerir bebidas alcohólicas.

**POSOLOGIA-PRESENTACION-PRECIO:**

**SOLUCION:**

20 gotas 3 ó 4 veces al día, mantenidas en la boca, sin diluir, el mayor tiempo posible o incorporándolas a un terrón de azúcar. En niños se recomienda la dosis de 1 gota por año de edad, sin sobrepasar en los 11 a 14 años la dosis de 10 gotas, 3 ó 4 veces al día.

Frasco con 10 ml. P. V. P. 197,40 pts.

**SUPOSITORIOS:**

Un supositorio 4 veces al día.  
Caja con 10 supositorios. P. V. P. 155,10 pts.

Las dosis iniciales pueden aumentarse hasta el doble en casos de dolores muy intensos.

**INYECTABLES:**

Según la intensidad del dolor 1-2 inyectables (1-2 ml), 4 veces al día, por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa lenta.  
Caja con 10 inyectables. P. V. P. 128,60 pts.

 **LABORATORIO  
SUBSTANCIA**

LABORATORIO SUBSTANCIA S.A. - P.O. BOX 1000 - MONTEVIDEO, URUGUAY

# ANALES DE MEDICINA Y CIRUGIA

PUBLICADOS BAJO LA DIRECCION DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE BARCELONA

AÑO LIII - II EPOCA

JULIO-SEPTIEMBRE 1977

VOL. LVII - NUM. 249

DEPOSITO LEGAL B. 1842 - 1959

*PUBLICACION TRIMESTRAL*

*Director:*

Prof. Dr. Pedro Domingo  
Presidente de la Real Academia

*Consejo de Redacción:*

Dr. J. Aina Bofill  
Prof. R. Arandes  
Prof. A. Azoy  
Prof. M. Badell Suriol  
Prof. A. Balcells Gorina  
Prof. A. Ballabriga  
Prof. J. L. Ballibrea  
Prof. J. J. Barcia Goyanes  
Prof. Joaquín Barraquer  
Prof. L. Barraquer Bordas  
Prof. M. Bartolomé Rodríguez  
Dr. M. Broggi Vallés  
Prof. F. Buscarons Ubeda  
Prof. José Cabré  
Dr. A. Caralps Massó  
Dr. A. Cardoner  
Dr. J. Carol  
Dr. M. Carreras Roca  
Dr. A. Carreras Verdagué  
Prof. J. Casanovas  
Prof. R. Castillo Cofiño  
Prof. Felipe Cid  
Prof. V. Cónill Serra  
Dr. J. Cornudella  
Prof. A. Cortés Lladó  
Prof. M. Cruz Hernández  
Prof. E. Cuenca  
Prof. F. de Dulanto

Prof. S. Erill  
Prof. A. Fernández Cruz  
Prof. Amadeo Foz  
Dr. A. Gallart Esquerdo  
Prof. Jaime Gállego  
Prof. F. García Valdecasas  
Prof. J. Gibert Queraltó  
Prof. J. M.ª Gil Vernet  
Prof. S. Gil Vernet  
Dr. A. Gómez  
Prof. F. González Fusté  
Prof. J. González Merlo  
Dr. J. Gras Riera  
Dr. J. Isamat  
Prof. F. Jané Carrencá  
Prof. J. Jiménez Vargas  
Dr. F. Josa  
Prof. J. Laporte  
Dr. F. Martorell  
Prof. J. M.ª Mascaró Ballester  
Prof. L. Miravittles  
Prof. J. Obiols Vié  
Dr. B. Oliver Suñé  
Prof. C. Pera Blanco Morales  
Dr. J. Pi Figueras  
Prof. G. Piédrola  
Prof. J. Piñol Aguadé

Prof. F. Puchal  
Dr. P. Puig Muses  
Dr. J. Puig Sureda  
Prof. A. Puigvert  
Prof. A. Pumarola Busquets  
Prof. F.-E. Raurich  
Prof. D. Ribas Mujal  
Prof. M. Ribas Mundó  
Dr. A. Rocha  
Dr. B. Rodríguez Arias  
Prof. A. Rodríguez Torres  
Prof. C. Rozman  
Prof. D. Ruano Gil  
Dr. J. Salarich  
Prof. M. Sales  
Prof. J. A. Salvá Miquel  
Dr. V. Salleras  
Prof. G. Sánchez Maldonado  
Prof. R. Sarró  
Dr. J. Sécull  
Prof. M. Soriano  
Dr. A. Subirana  
Prof. M. Taure  
Prof. José Traserra  
Prof. M. Usandizaga  
Prof. S. Vidal Sivilla  
Dr. J. M.ª Vilaseca Sabater

*Secretario de Redacción:*  
Dr. M. González Ribas

**REDACCION:**

Carmen, 47 - BARCELONA-1

**ADMINISTRACION:**

Berlín, 42 — BARCELONA-15 — Tel. \*321 72 00

**Administración de Publicidad: ESMON**

Vía Layetana, 162-164, 2.ª planta - Tels. 215 35 31 - 215 79 99 - BARCELONA-9

IMPRESO EN INDUSTRIA GRAFICA FERRER COLL, S. A. - PJE. SOLSONA, s/n. BARCELONA - 14

**ANALES DE MEDICINA Y CIRUGIA** se publican trimestralmente, bajo la dirección de la Real Academia de Medicina de Barcelona.

Reúne trabajos originales de los que fueron explanados en las Sesiones científicas de la Academia y otros de colaboración libre.

Todos los facultativos sanitarios pueden aportar trabajos originales, a condición de que sean inéditos, no resulten demasiado extensos y tengan —de estimarse preciso— un número limitado de cuadros sinópticos y de ilustraciones.

Solicita con empeño la Redacción que se presenten transcritos a máquina, claramente y con interlineas. Los gráficos, dibujos, fotografías, etc., han de permitir siempre una fácil reproducción de los mismos.

Todas las referencias bibliográficas deben ajustarse a las normas más en uso.

Secretaría manifiesta que recurrirá al derecho, natural, de modificar la distribución de materiales, sin alterarlas substancialmente, para una mejor edición de la publicación.

Un exceso de ilustraciones y de páginas podría ser objeto de un resarcimiento económico, que trataría directamente la Administración con el autor o autores de los trabajos.

Se prevé que haya, también, una Sección dedicada a Crítica de Libros.

Cabe establecer, siempre, un intercambio con las demás revistas nacionales y extranjeras que lo deseen.

Ni la Real Academia de Medicina de Barcelona, ni la Secretaría de Redacción, convalidan las opiniones sustentadas por los autores de los trabajos.

La Administración obsequia a los autores de trabajos originales con un lote de 100 "separatas".



Se edita, independientemente, un **BOLETIN INFORMATIVO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA**, en el que figura la crónica detallada de las actividades de la Corporación.

**FORMULA:**

Doxiciclina hidrato, 100 mg.

(de base) por cápsula.

Tubo de 8 (Pres. 336,-)

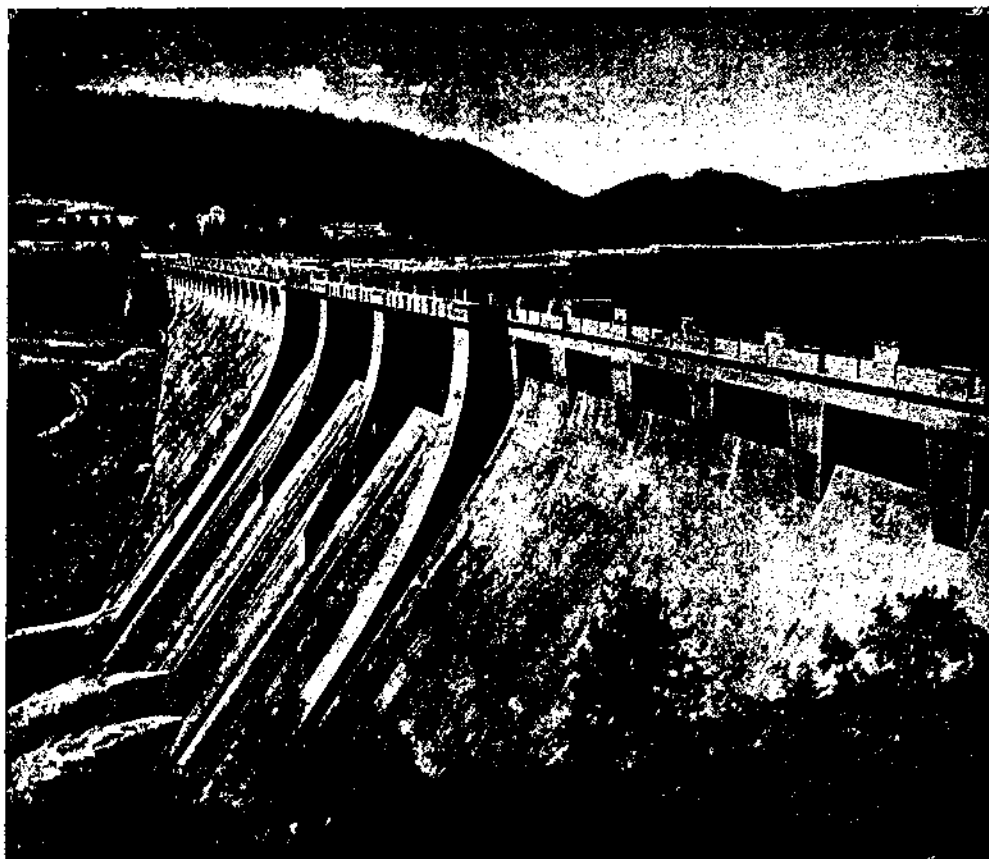
Tubo de 16 (Pres. 600,-)

Una cápsula diaria

# retens

**WASSERMANN**

**(doxiciclina)**



**PODER TERAPEUTICO RETENIDO - ACCION RETARDADA - BAJA DOSIFICACION**

**INDICACIONES:** Todas las infecciones al alcance de los tetraciclínicos, con la ventaja de actuar con dosis reducidas, con mayor tolerancia y eficacia

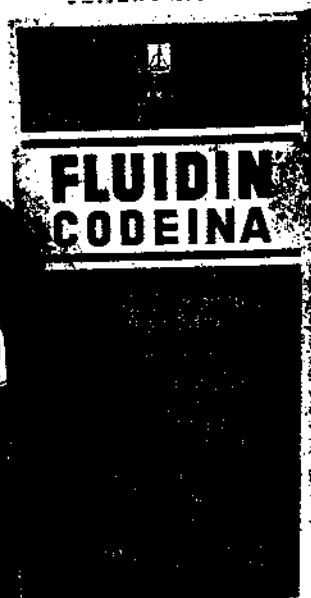
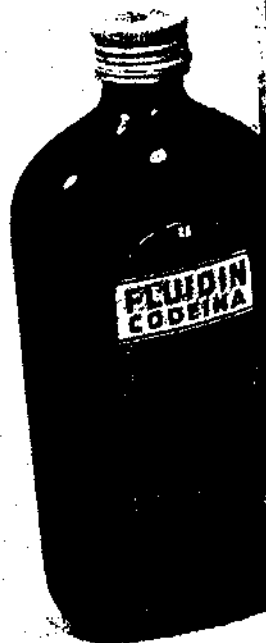
**CONTRAINDICACIONES:** Idiosincrasia hacia los tetraciclínicos. Embarazo.

**EFFECTOS SECUNDARIOS:** Rarísimamente puede producir náuseas, vómitos, diarrea, que generalmente desaparecen al administrarlo durante la comida. Puede producir glositis, estomatitis, vaginitis, proctitis, que raramente precisan suspender su administración

**INCOMPATIBILIDADES:** Con penicilinas, cefalosporinas, anticoagulantes orales, gangliopléjicos, curarizantes, metoxiflurano



LABORATORIOS  
**LASA**



# FLUIDIN CODEINA



**FLUIDIFICANTE ANTITUSIGENO**

## COMPOSICION

Cada 5 cc contienen

|                          |       |    |
|--------------------------|-------|----|
| Codeina                  | 5     | mg |
| Eter glicerilguayacólico | 50    | mg |
| Benzoato sódico          | 50    | mg |
| Acetato amónico          | 50    | mg |
| Clorhidrato de efedrina  | 5     | mg |
| Yoduro sódico            | 8'75  | mg |
| 1,3,7-Trimetilxantina    | 16'25 | mg |
| Tinturas expectorantes   | 0'37  | cc |

## INDICACIONES

Tos. Catarros en su fase inicial. Gripe. Neumonías y bronconeumonías. Asma bronquial. Bronquitis seca crónica. Bronquitis irritativa por tabaco o gases.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes del preparado. Hipertiroidismo.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

En pacientes particularmente sensibles pueden presentarse reacciones moderadas de tipo alérgico a alguno de los componentes del preparado. FLUIDIN CODEINA, puede producir también una ligera constipación.

## INCOMPATIBILIDADES

La administración de FLUIDIN CODEINA junto con fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos e inhibidores del enzima monoaminooxidasa (IMAO) puede originar depresión respiratoria.

## DOSIFICACION

Niños mayores de 3 años: 5 cc de tres a seis veces al día. Adultos: 15 cc de tres a seis veces al día.

## PRESENTACION

Frasco con 250 c.c. P. V. P. 161. — Ptas.

# ANALES DE MEDICINA Y CIRUGIA

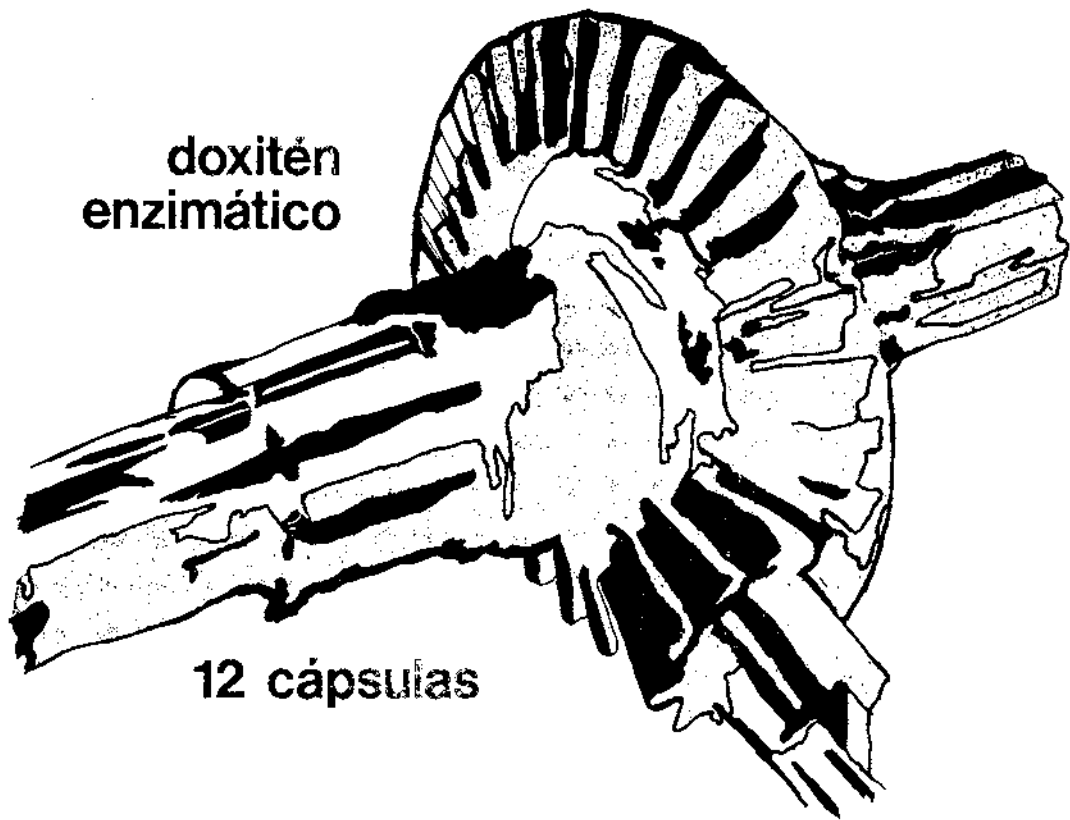
---

## SUMARIO

NUMERO 249 - JULIO - SEPTIEMBRE

|   |     |
|---|-----|
| Trabajos sobre Epidemiología y Medicina Social, en Cataluña, e Historia Contemporánea de la Terapéutica, dirigidos por el <i>Dr. B. Rodríguez Arias</i> . . . . .   | 157 |
| A. Aspectos geo y sociomédicos de la Meningitis meningocócica esporádica en las provincias de Gerona, Lérida y Tarragona, durante el bienio 1974-1975.— <i>Dr. B. Rodríguez Arias y M.ª Pilar Torres Serra</i> . . . . .        | 158 |
| B. La Quinina es un viejo fármaco que no cabe relegar al olvido.— <i>Dr. B. Rodríguez Arias y M.ª Cristina Armenter Ferrando</i> . . . . .  | 172 |
| C. Hongos y Micotoxinas: Su posible incidencia en dietética infantil.— <i>Dr. B. Rodríguez Arias, M.ª de los Angeles Calvo Torras y José Guarro Artigas</i> . . . . .   | 189 |
| Estudio de la distribución geográfica de la Histeria según la población de origen de los ingresos del Instituto Psiquiátrico Municipal de Urgencias de Barcelona.— <i>Dr. Ricardo Pons Bartrán y Alfonso Sanz Cid</i> . . . . . | 217 |
| Fenómenos de Fagocitosis observados en células neoplásicas.— <i>Prof. Cecilio P. Romaña</i> . . . . .   | 228 |
| Valoración clínica de un nuevo esteroide derivado del andostrano. Estudio de sus efectos eritropoyéticos y anabólicos.— <i>Dres. V. Alberola, J. Marín y E. Nieto</i> . . . . .   | 234 |

# doxitén enzimático



12 cápsulas

## FORMULA

Cada cápsula contiene:

|  |            |
|--|------------|
| DOXICICLINA HYCLATO .....                    | 100 mgrs.  |
| QUIMOTRIPSINA (equiv. a 12.500 U.N.F.) ..... | 12,5 mgrs. |
| TRIPSINA (equiv. a 31.250 U.N.F.) .....      | 12,5 mgrs. |

## INDICACIONES

**Infecciones estomatológicas:** Fiebrones dentales e infecciones odontológicas en general.

**Infecciones ORL:** Amigdalitis, faringitis, otitis media, sinusitis, laringitis, laringotraqueítis.

**Infecciones respiratorias:** Neumonía, bronconeumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones de la bronquitis crónica, bronquiectasia, absesos pulmonares.

**Infecciones génito-uritarias:** Agudas o crónicas, pielonefritis, cistitis, prostatitis, uretritis (incluyendo las de causa gonocócica).

**Infecciones obstetro-ginecológicas:** Infecciones puerperales, inflamaciones pélvicas.

**Infecciones de la piel y tejidos blandos:** Impétigo, forunculosis, abscesos, celulitis, heridas traumáticas y post-operatorias infectadas, acné vulgaris, quemaduras, eczemas y dermatosis infectadas. En la terapia de estas infecciones se asociará el tratamiento quirúrgico apropiado cuando proceda.

**Otras Infecciones:** Osteomielitis, tromboflebitis, linfogranuloma venéreo y en general, todas aquellas infecciones causadas por gérmenes sensibles.

## POSOLOGIA

Se recomienda la administración de dos cápsulas de 100 mgrs. el primer día como dosis de ataque, siguiendo en los días sucesivos con la ingestión de una sola cápsula diaria.

Esta posología diaria recomendada puede y debe ser incrementada según la etiología del proceso infeccioso y según criterio del facultativo.

## CONTRAINDICACIONES

Alergias específicas a la Doxiciclina. En presencia de trastornos de la coagulación sanguínea. Debe usarse con precaución en los estados de gravedad.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

A las dosis usuales no se presentan.

## INCOMPATIBILIDADES

No se han descrito.

## PRESENTACION

Caja con 5 cápsulas - P.V.P. 257.- Ptas.

Caja con  12 cápsulas - P.V.P. 508,30 Ptas.

## NOTAS

Selva, 11 - Barcelona 10 - ESPAÑA  
Laboratorio Integración, S.A.

**TRABAJOS SOBRE EPIDEMIOLOGIA Y MEDICINA SOCIAL,  
EN CATALUÑA, E HISTORIA CONTEMPORANEA  
DE LA TERAPEUTICA \***

Dirigidos por el  
**Dr. B. RODRIGUEZ ARIAS**  
(Académico Numerario)

Me complace de nuevo en garantizar la idoneidad, el esfuerzo continuado en el trabajo y el fervor que sienten por la Real Academia, las recién licenciadas en Psicología y Farmacia, María - Pilar Torres Serra, María - Cristina Armenter Ferrando y María - Angeles Calvo Torras.

Al saludarlas, cuando van a ocupar la tribuna y presentar unos estudios conmigo, observo el rito tradicional, muy grato y justo, que el Secretario General Perpetuo —por lo menos— no ha de soslayar nunca.

Promover las investigaciones correspondientes a nuestras directrices estatutarias representa un deber y si las mismas —limitadas y modestas— aportan datos, inquietudes y perspectivas, además del deber media la satisfacción de un incentivo fundamentalmente académico.

Mi participación ha sido la de orientar, primero la de ir a un comentario médico - sanitario y médico - histórico, después, y la de brindar unos resultados, últimamente.

Vean, pues, ilustres colegas una muestra de la serie de trabajos iniciados, en curso y proyectados.

B. RODRÍGUEZ ARIAS

**ASPECTOS GEO Y SOCIOMEDICOS DE LA MENINGITIS  
MENINGOCOCICA ESPORADICA EN LA PROVINCIA  
DE GERONA, DURANTE EL BIENIO 1974-1975**

**A**

NOTA PRELIMINAR

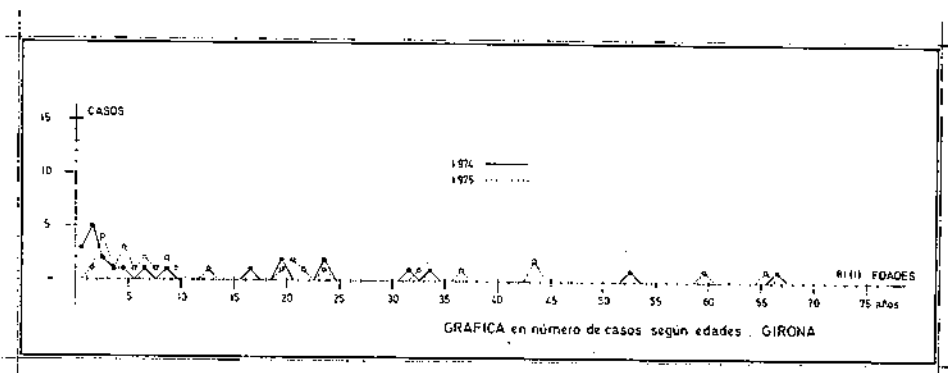
**B. RODRIGUEZ ARIAS**

y M.<sup>a</sup> PILAR TORRES SERRA (Licenciado en Psicología)

Los datos oficiales registrados en de Gerona nos ha permitido reali-  
la Jefatura Provincial de Sanidad zar el siguiente análisis:

**CASOS DE MENINGITIS MENINGOCOCICA**

|  | 1974       | 1975       |
|--|------------|------------|
| Número total de casos . . . . .        | 26         | 28         |
| Número total defunciones . . . . .     | 5 19,23 %  | 4 14,29 %  |
| Número casos provincia . . . . .       | 18 69,23 % | 24 85,71 % |
| Número defunciones provincia . . . . . | 4 80 %     | 3 75 %     |
|  | 22,22 %    | 12,5 %     |
| Número casos Gerona - c. . . . .       | 8 30,77 %  | 4 14,29 %  |
| Número defunciones Gerona - c. . . . . | 1 20 %     | 1 25 %     |

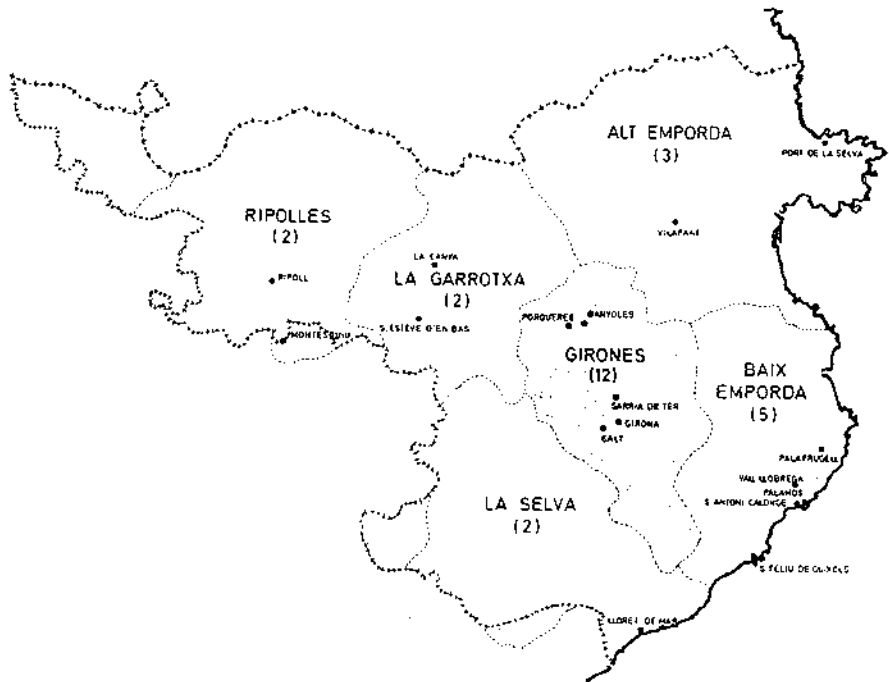


POBLACIONES QUE REGISTRAN EL MAYOR NUMERO DE CASOS

| 1974               |      |         | 1975                 |      |         |
|--------------------|------|---------|----------------------|------|---------|
| Gerona . . . . .   | 8 c. | 30,77 % | Gerona . . . . .     | 4 c. | 14,29 % |
| Lloret M. . . . .  | 2 c. | 7,69 %  | Ripoll . . . . .     | 4 c. | 14,29 % |
| Vilafant . . . . . | 2 c. | 7,69 %  | S. Climent . . . . . | 3 c. | 10,71 % |

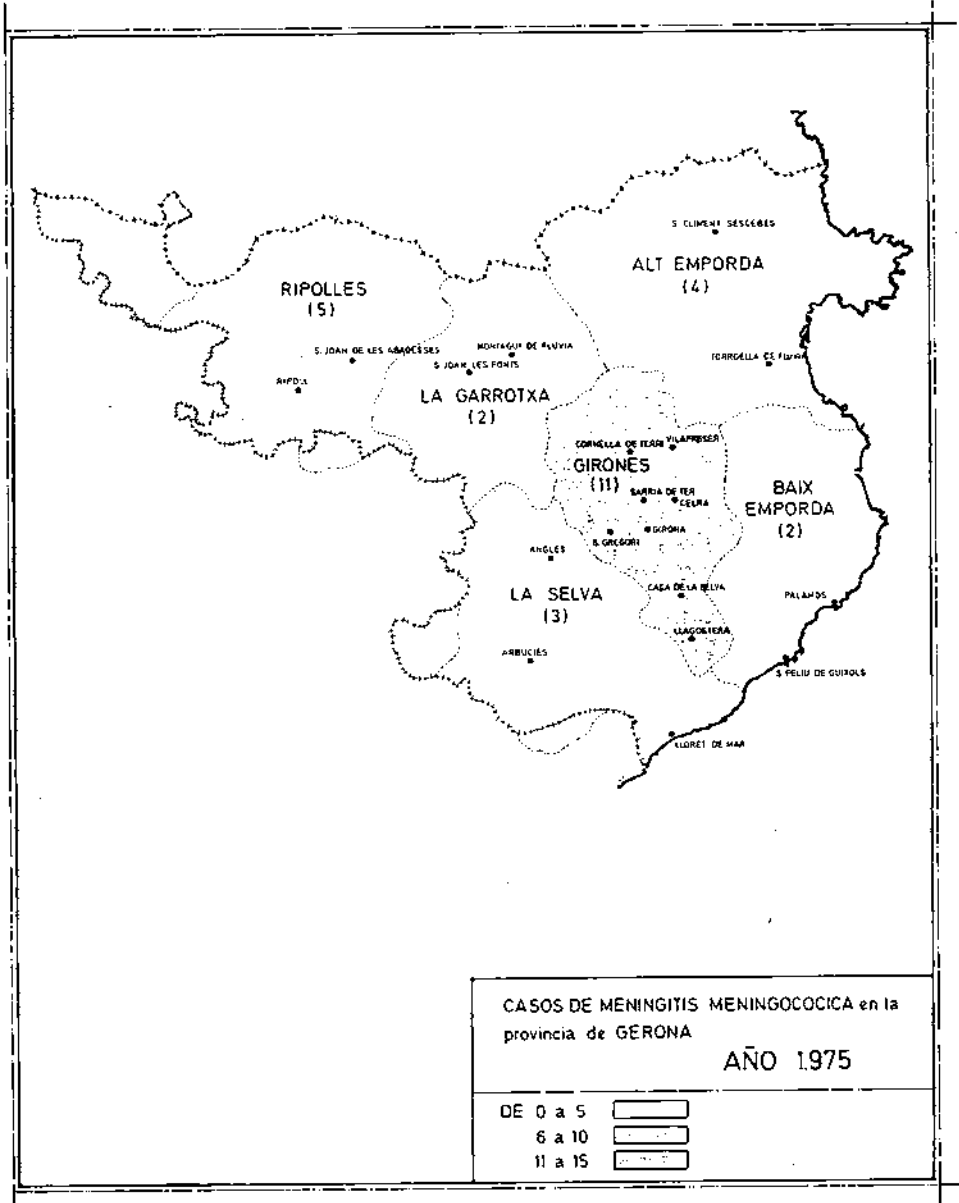
DISTRIBUCION DE LOS CASOS POR COMARCAS

|                                     | 1974 | 1975 |
|-------------------------------------|------|------|
| <b>GIRONÉS:</b>                     |      |      |
| Banyoles . . . . .                  | 1    | —    |
| Caça de la Selva . . . . .          | —    | 1    |
| Celrà . . . . .                     | —    | 1    |
| Cornellà de Terri . . . . .         | —    | 1    |
| Llagostera . . . . .                | —    | 1    |
| Porqueres . . . . .                 | 1    | —    |
| Salt . . . . .                      | 1    | —    |
| Sant Gregori . . . . .              | —    | 1    |
| Sarrià de Ter . . . . .             | 1    | 1    |
| Vilafreser . . . . .                | —    | 1    |
| <b>LA SELVA:</b>                    |      |      |
| Anglés . . . . .                    | —    | 1    |
| Arbucies . . . . .                  | —    | 1    |
| Lloret de Mar . . . . .             | 2    | 1    |
| <b>LA GARROTXA:</b>                 |      |      |
| La canya . . . . .                  | 1    | —    |
| Montagut de Fluvià . . . . .        | —    | 1    |
| Sant Esteve d'en Bas . . . . .      | 1    | —    |
| Sant Joan Les Fonts . . . . .       | —    | 1    |
| <b>ALT EMPORDÀ:</b>                 |      |      |
| Port de la Selva . . . . .          | 1    | —    |
| Sant Climent de Sescebes . . . . .  | —    | 3    |
| Torroella de Fluvià . . . . .       | —    | 1    |
| Vilafant . . . . .                  | 2    | —    |
| <b>BAIX EMPORDÀ:</b>                |      |      |
| Palafrugell . . . . .               | 1    | —    |
| Palamós . . . . .                   | 1    | 1    |
| Sant Antoni de Calonge . . . . .    | 1    | —    |
| Sant Feliu de Guixols . . . . .     | 1    | 1    |
| Valhobrega . . . . .                | 1    | —    |
| <b>RIPOLLÉS:</b>                    |      |      |
| Ripoll . . . . .                    | 1    | 4    |
| Montesquiú . . . . .                | 1    | —    |
| Sant Joan de les Abadeses . . . . . | —    | 1    |



CASOS DE MENINGITIS MENINGOCOCCICA en la provincia de GERONA  
AÑO 1974

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| DE 0 a 5 | <input type="checkbox"/> |
| 6 a 10   | <input type="checkbox"/> |
| 11 a 15  | <input type="checkbox"/> |



## ASISTENCIA SANITARIA

|  | 1974  | 1975 |
|--|-------|------|
| Hospital Provincial Gerona . . . . .             | 16 c. | 9 c. |
| S.O.E. Gerona . . . . .                          | 1 c.  | 6 c. |
| Clinica Gerona . . . . .                         | 2 c.  | 3 c. |
| S.O.E. Barcelona . . . . .                       | 1 c.  | 1 c. |
| Hospital del Mar de Barcelona . . . . .          | 1 c.  | 2 c. |
| Clinica Corachán de Barcelona . . . . .          | —     | 2 c. |
| Hospital San Juan de Dios de Barcelona . . . . . | —     | 1 c. |
| Hospital Militar de Gerona . . . . .             | —     | 3 c. |
| En domicilio . . . . .                           | 1 c.  | —    |
| Se desconoce . . . . .                           | 3 c.  | —    |
| En Barcelona . . . . .                           | —     | 1 c. |
| En extranjero . . . . .                          | 1 c.  | —    |

DISTRIBUCION DE LOS CASOS  
POR EDADES

Al igual que en la provincia de Tarragona, en 1974 el mayor porcentaje de casos lo registran los lactantes de 0 a 2 años. Sin embargo, en 1975 es de 2 a 3 años la edad más afectada.

## DATOS SOCIOLOGICOS

Se desconocen por completo. Esta Jefatura no valora tales datos, ya que no tiene ni fichas ni referencias a los mismos.

ASPECTOS GEO Y SOCIO-MEDICOS DE LA MENINGITIS  
MENINGOCOCICA ESPORADICA EN LA PROVINCIA  
DE LERIDA, DURANTE EL BIENIO 1974-1975

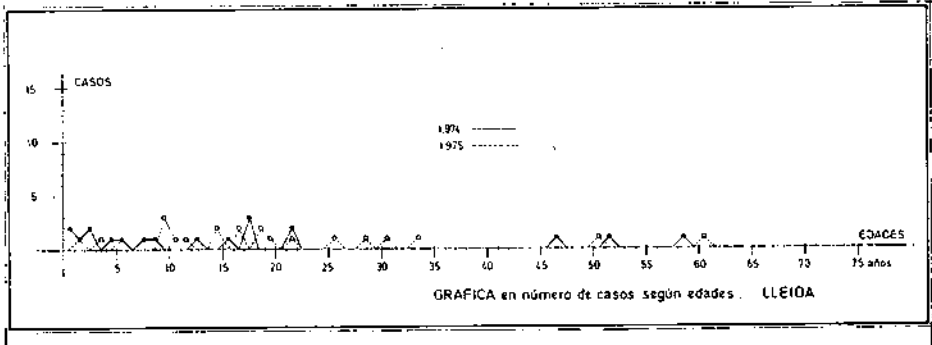
Del registro oficial de la Jefatura Provincial de Sanidad de Lérida se han podido extraer los siguientes datos:

## CASOS DE MENINGITIS MENINGOCOCICA

|   | 1974 |         | 1975 |         |
|---|------|---------|------|---------|
| Número total de casos . . . . .             | 19   |         | 23   |         |
| Número total de defunciones . . . . .       | 2    |         | —    |         |
| Número de casos provincia . . . . .         | 16   | 84,21 % | 20   | 86,96 % |
| Número de defunciones provincia . . . . .   | 1    | 6,25 %  | —    |         |
| Número de casos Lérida - capital . . . . .  | 3    | 15,79 % | 3    | 13,04 % |
| Número de defunciones Lérida - cap. . . . . | 1    | 33,33 % | —    |         |

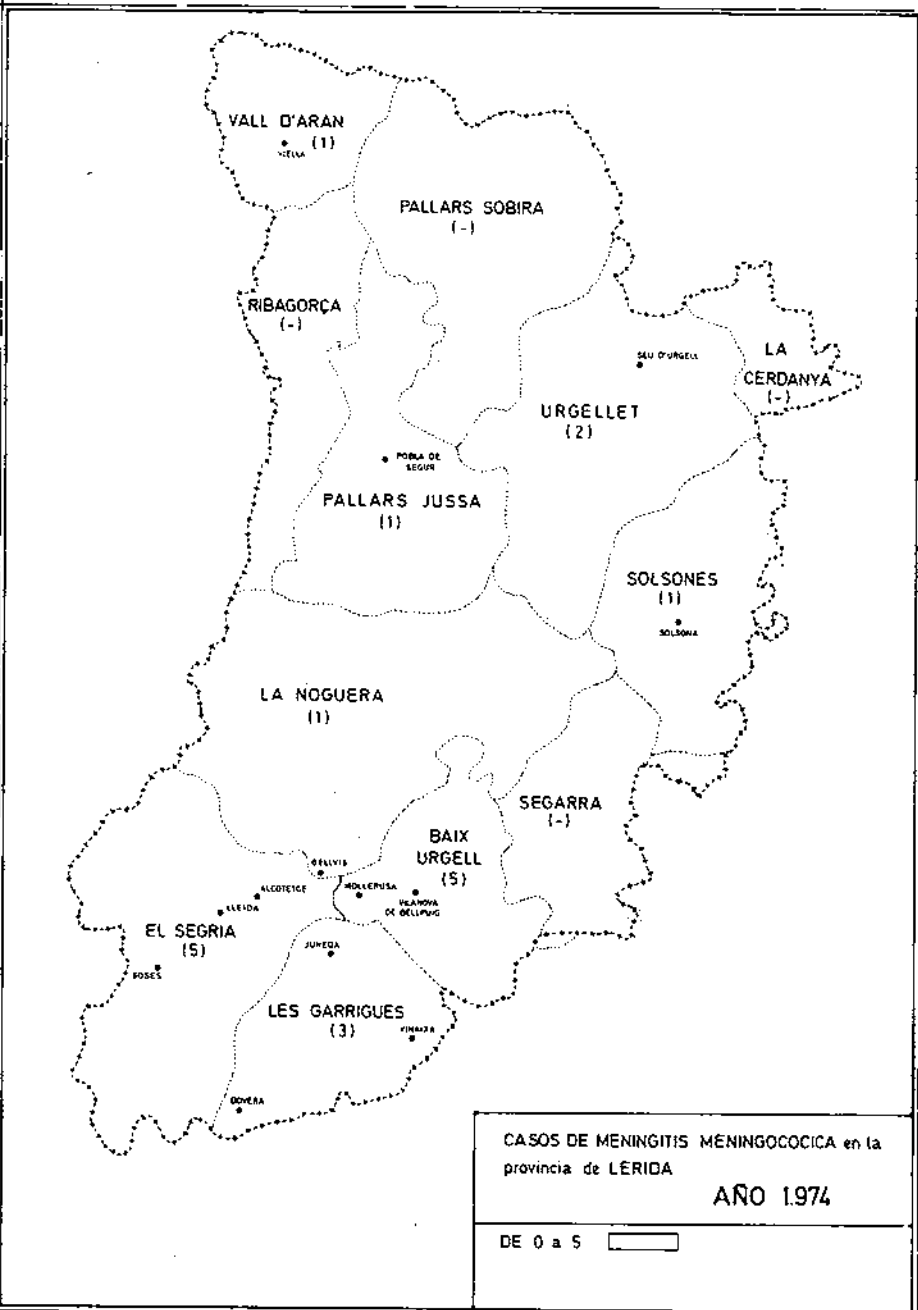
POBLACIONES QUE REGISTRAN MAYOR NUMERO  
DE CASOS

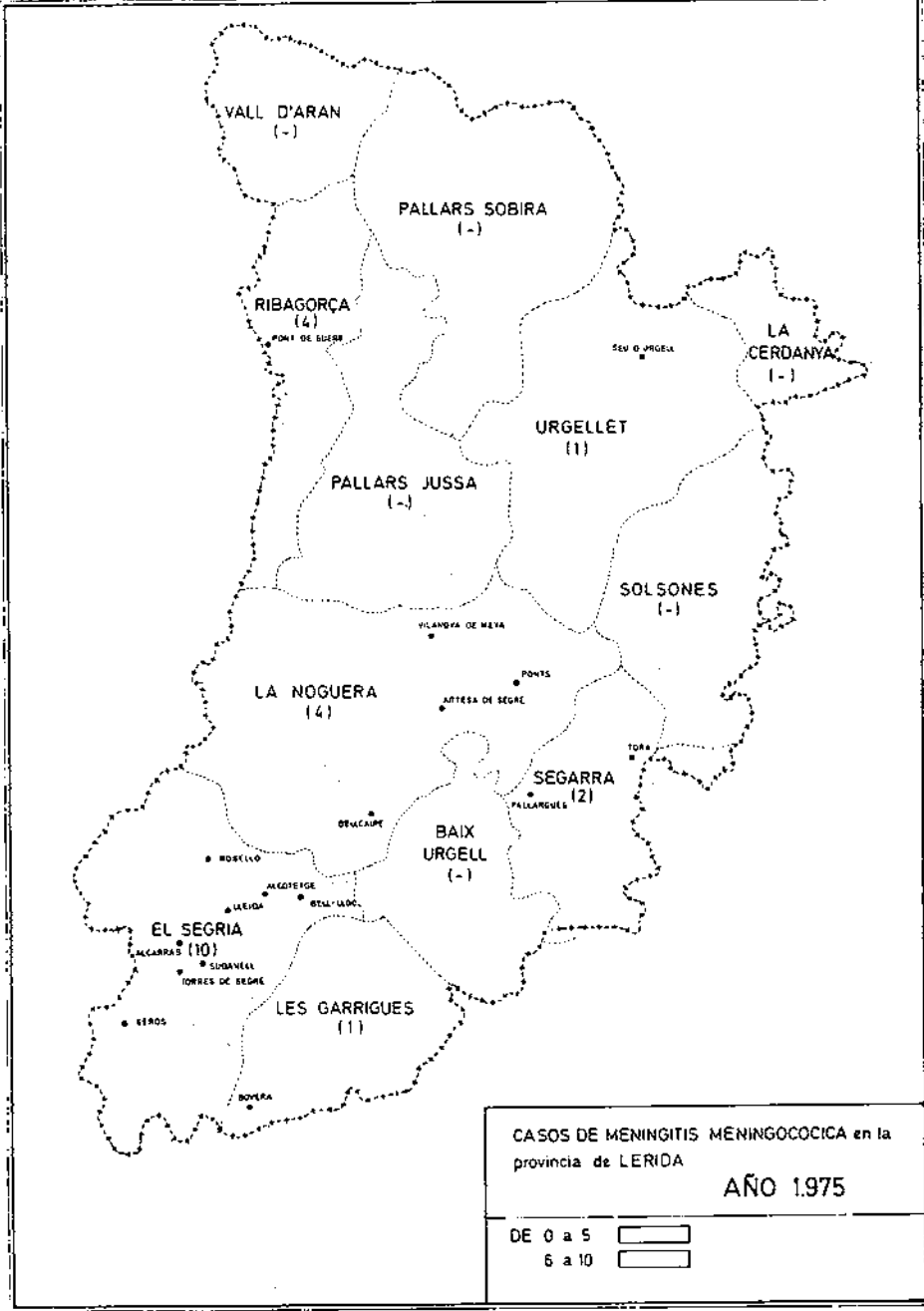
|                       | 1974 |         | 1975                  |              |
|-----------------------|------|---------|-----------------------|--------------|
| Mollerusa . . . . .   | 4 c. | 21,05 % | P. de Suert . . . . . | 4 c. 17,40 % |
| Lérida . . . . .      | 3 c. | 15,79 % | Lérida . . . . .      | 3 c. 13,04 % |
| S. d'Urgell . . . . . | 2 c. | 10,53 % |                       |              |



DISTRIBUCION DE LOS CASOS POR COMARCAS

|                               | 1974 | 1975 |
|-------------------------------|------|------|
| <b>SEGRÍA:</b>                |      |      |
| Lleida . . . . .              | 3    | 3    |
| Alcarràs . . . . .            | —    | 1    |
| Alcoetge . . . . .            | 1    | 1    |
| Bell - Lloc . . . . .         | —    | 1    |
| Rosselló . . . . .            | —    | 1    |
| Serós . . . . .               | —    | 1    |
| Sudanyell . . . . .           | —    | 1    |
| Soses . . . . .               | 1    | —    |
| Torres de Segre . . . . .     | —    | 1    |
| <b>GARRIGUES:</b>             |      |      |
| Bovera . . . . .              | 1    | 1    |
| Juneda . . . . .              | 1    | —    |
| Vinaixa . . . . .             | 1    | —    |
| <b>URGELL:</b>                |      |      |
| Mollerusa . . . . .           | 4    | —    |
| Vilanova de Bellpíg . . . . . | 1    | —    |
| <b>ALTA SEGARRA:</b>          |      |      |
| Pallargues . . . . .          | —    | 1    |
| Torà . . . . .                | —    | 1    |
| <b>NOGUERA:</b>               |      |      |
| Belcaire . . . . .            | —    | 1    |
| Bellvis . . . . .             | 1    | —    |
| Ponts . . . . .               | —    | 1    |
| Artesa de Segre . . . . .     | —    | 1    |
| Vilanova de Mayà . . . . .    | —    | 1    |
| <b>SOLSONÈS:</b>              |      |      |
| Solsona . . . . .             | 1    | —    |
| <b>ALT URGELL:</b>            |      |      |
| Seu d'Urgell . . . . .        | 2    | 1    |
| <b>PALLARS JUSSÀ:</b>         |      |      |
| Pobla de Segur . . . . .      | 1    | —    |
| <b>RIBAGORÇA:</b>             |      |      |
| Pont de Suert . . . . .       | —    | 4    |
| <b>VALL D'ARAN:</b>           |      |      |
| Viella . . . . .              | 1    | —    |





**ASISTENCIA SANITARIA**

Todos los casos son atendidos sistemáticamente en el Hospital Provincial de Lérida, incluso los del S.O.E., puesto que allí existe una sala exclusivamente dedicada a tales infecciones.

Hay que exceptuar los casos producidos en la comarca del Solsonés, que son trasladados a los centros asistenciales de Barcelona.

**DISTRIBUCION DE LOS CASOS POR EDADES**

No puede hablarse de una edad

mayormente afectada. En 1974, la edad con mayor número de casos es 17 años, con 3 c. (15,79 %), seguido en igual cantidad por los lactantes, los 2 años y los 21. Por el contrario, en 1975, los más perjudicados son los 9 años, con 3 c. (13,04 %), seguidos de las edades características de la adolescencia.

**DATOS SOCIOLOGICOS**

Se desconocen por completo todos los datos referentes a tipo de viviendas, higiene, etc.

**ASPECTOS GEO Y SOCIO-MEDICOS DE LA MENINGITIS MENINGOCOCICA ESPORADICA EN LA PROVINCIA DE TARRAGONA, DURANTE EL BIENIO 1974-1975**

Del análisis de los casos declarados oficialmente en la Jefatura Provincial de Sanidad de Tarragona, se

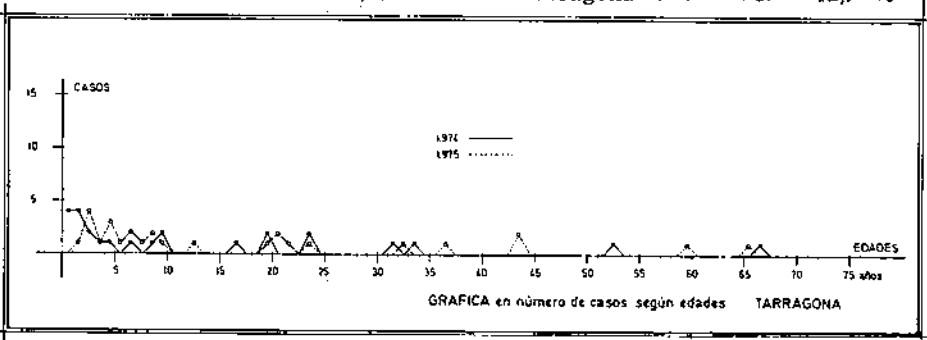
han podido obtener los siguientes datos:

**CASOS DE MENINGITIS MENINGOCOCICA**

|  | 1974 |         | 1975 |        |
|--|------|---------|------|--------|
| Número total de casos . . . . .              | 37   |         | 31   |        |
| Número de defunciones . . . . .              | 5    | 13,51 % | 2    | 6,45 % |
| Número de casos provincia . . . . .          | 29   | 78,38 % | 27   | 87,7 % |
| Número de defunciones provincia . . . . .    | 3    | 10,34 % | 2    | 7,41 % |
|  |      | 60 %    |      | 100 %  |
| Número de casos Tarragona - c. . . . .       | 8    | 21,62 % | 4    | 12,9 % |
| Número de defunciones Tarragona - c. . . . . | 2    | 25 %    | —    | —      |
|  |      | 40 %    |      |        |

**POBLACIONES QUE REGISTRAN MAYOR NUMERO DE CASOS**

| 1974                |               | 1975                |               |
|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
| Reus . . . . .      | 13 c. 35,14 % | Reus . . . . .      | 10 c. 32,26 % |
| Tarragona . . . . . | 8 c. 21,62 %  | Ampostà . . . . .   | 6 c. 19,35 %  |
| Calafell . . . . .  | 2 c. 5,40 %   | Tarragona . . . . . | 4 c. 12,9 %   |



# **GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA**

Frasco con tapón perforable conteniendo 500 mg de globulina gamma con poder histaminopéxico, en forma liofilizada. Adjunto ampolla con disolvente especial. Se acompaña jeringuilla y aguja, estériles, para un solo uso. P.V.P. 731.20 Pts.

#### **Posología**

Como norma, salvo mejor criterio médico, la dosificación será (siempre por rigurosa vía intramuscular profunda):

Niños: 500 mg (1 vial) cada 8-10 días. Adultos: 500 mg (1 vial) cada 4-6 días

#### **Incompatibilidades**

No existen incompatibilidades conocidas a la terapéutica con **GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA**.

#### **Efectos secundarios**

Puede dar lugar, en pacientes sensibles y en raras ocasiones, a un ligero dolor local que cede espontáneamente. También se han presentado, de forma esporádica, ligeras reacciones febriles de corta duración.

**Contraindicaciones:** No existen.

**Combate los fenómenos de hipersensibilidad  
en todos los niveles orgánicos.**

# HUBERNOL

**nuevo producto de síntesis  
con específica acción activadora  
del metabolismo**

## INDICACIONES

Procesos en que es necesaria una activación del anabolismo proteico, fosfórico y cálcico. Especialmente en osteoporosis, distrofia infantil, retrasos del crecimiento, delgadez constitucional, hipoproteinemias y como antianoréxico revitalizador.

## PRESENTACION Y FORMULAS

### HUBERNOL Grageas

Caja con 20 grageas. Fórmula por gragea:  
2 - formil - 17 ( $\alpha$ ) - metilandrostan -  
1,4 - dien - 11 ( $\alpha$ ), 17 ( $\beta$ ) - diol -  
3 - ona (Formebolona) . . . . . 5,0 mg.  
Excipientes . . . . . c.s.  
P.V.P. 303,— Ptas.

### HUBERNOL Solución

Frasco con 20 c.c. Fórmula para 100 c.c.:  
2 - formil - 17 ( $\alpha$ ) - metilandrostan -  
1,4 - dien - 11 ( $\alpha$ ), 17 ( $\beta$ ) - diol -  
3 - ona (Formebolona) . . . . . 100 mg.  
Sacarina sódica . . . . . 200 mg.  
Excipientes . . . . . c.s.  
P.V.P. 107,— Ptas.

### HUBERNOL Inyectables

Caja con 6 inyectables. Fórmula por ampolla inyectable:  
2 - formil - 17 ( $\alpha$ ) - metilandrostan -  
1,4 - dien - 11 ( $\alpha$ ), 17 ( $\beta$ ) - diol -  
3 - ona (Formebolona) . . . . . 4,0 mg.  
Clorhidrato de lidocaína . . . . . 20,0 mg.  
Agua bidestilada, estéril, apirógena,  
c. s. p. . . . . 2,0 c.c.  
P.V.P. 114,— Ptas.

## POSOLOGIA

### HUBERNOL Grageas

Por vía oral. Adultos: una o dos grageas al día. Adolescentes: una gragea por día, siempre salvo mejor criterio facultativo.

### HUBERNOL Solución (Gotas)

Por vía oral. Lactantes: 0,1 mg/kg (2 gotas por kg) 2 veces al día. Niños: de 1 a 5 años, de 20 a 40 gotas al día, salvo mejor criterio facultativo.

Al frasco se incorpora un gotero calibrado de tal forma que 20 gotas corresponden a 1 c.c. que contiene 1 mg de Formebolona.

### HUBERNOL Inyectables

Un inyectable al día por vía intramuscular profunda, salvo mejor criterio facultativo.

## CONTRAINDICACIONES

Aun cuando HUBERNOL no posee, según la experimentación realizada, acción androgénica, su administración exige rigurosa vigilancia médica en los casos de neoplasia de próstata y de embarazo.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

Tanto en las experiencias farmacológicas previas, llevadas a cabo en animales de laboratorio, como el posterior empleo en clínica humana, no han evidenciado ningún efecto secundario.

## INCOMPATIBILIDADES

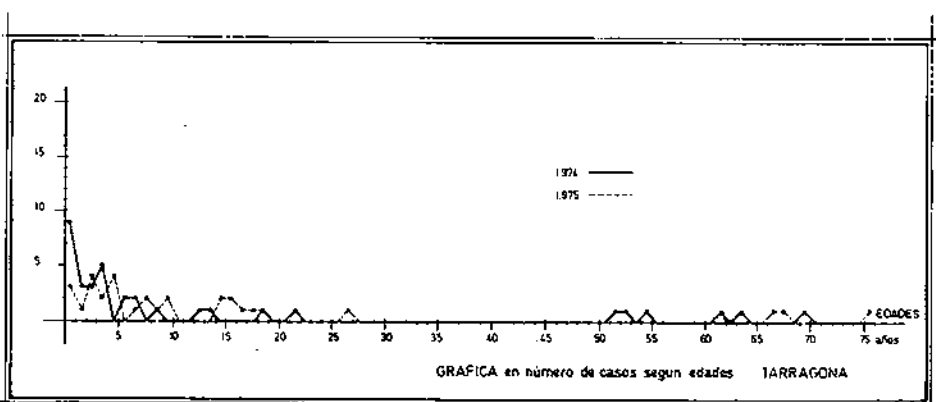
No se conocen.

## CONSERVACION

No precisa condiciones de conservación especiales.

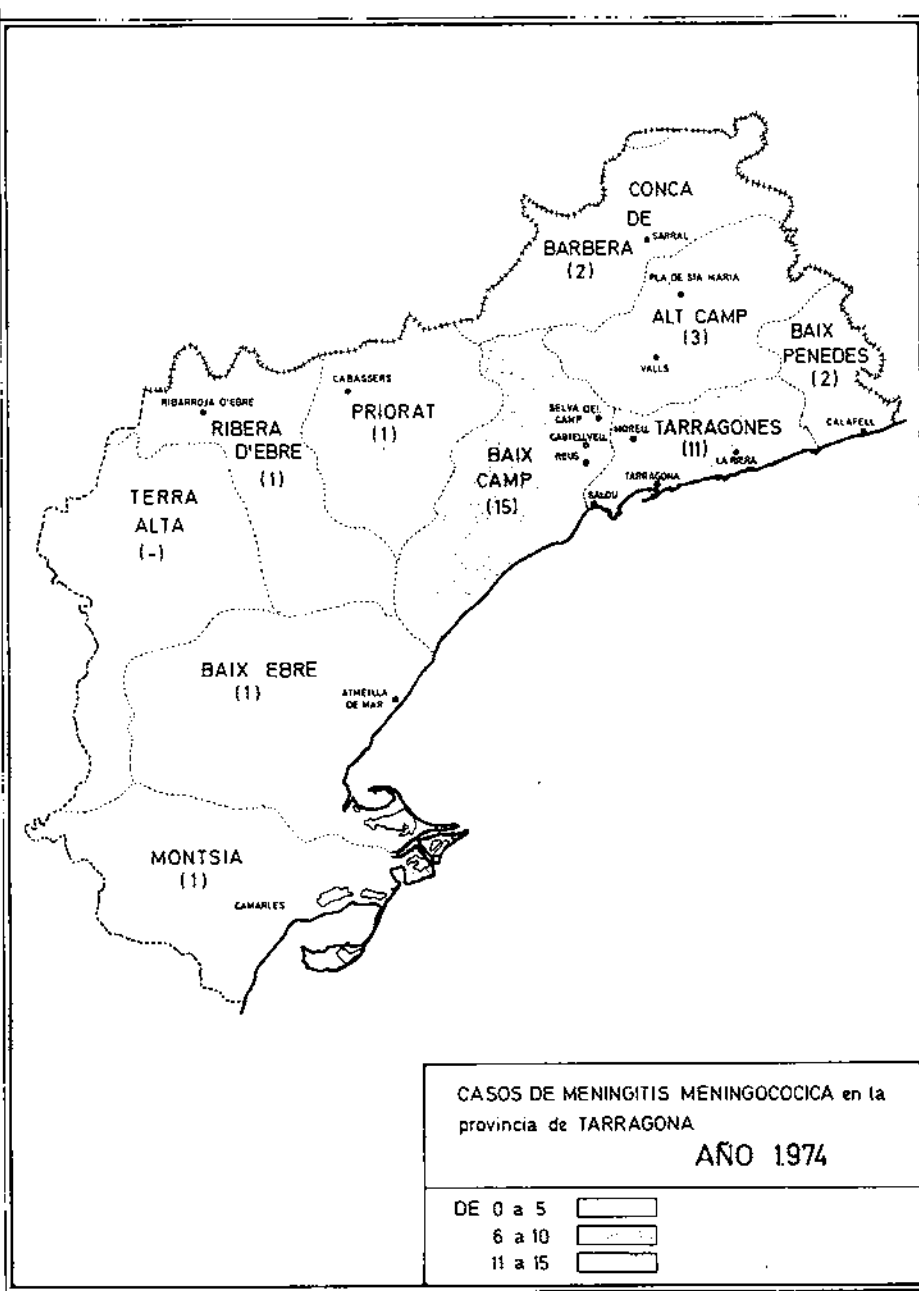
## LABORATORIOS HUBBER, S. A.

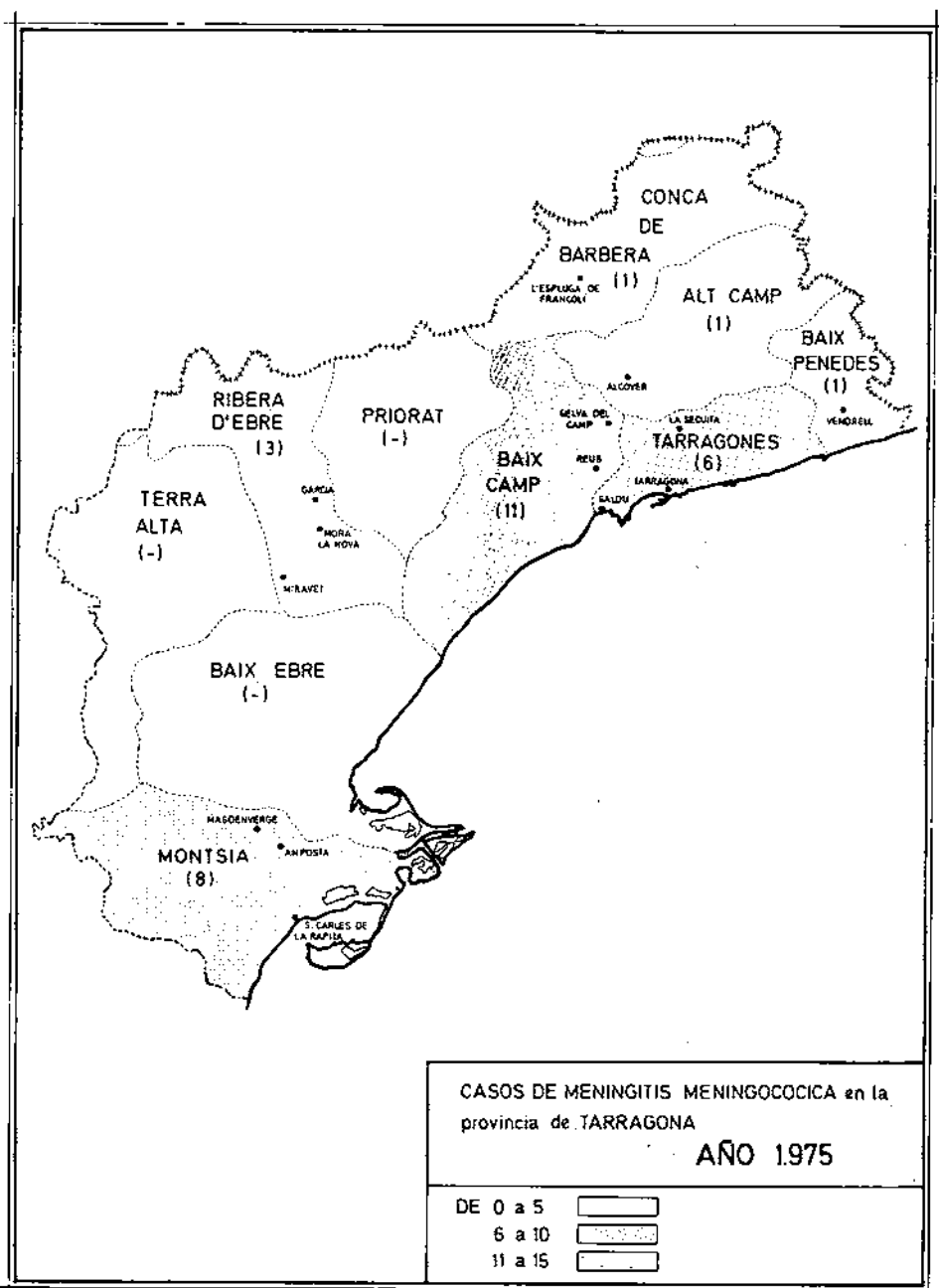
Fábrica y Laboratorio de Productos Biológicos y Farmacéuticos  
Berlín, 38-48 - Tel. \*321 72 00 - Barcelona-15 (España)



DISTRIBUCION DE LOS CASOS POR COMARCAS

|                                  | 1974 | 1975 |
|----------------------------------|------|------|
| <b>TARRAGONÉS:</b>               |      |      |
| Morell . . . . .                 | 1    | —    |
| La Riera de Caià . . . . .       | 1    | —    |
| La Secuita . . . . .             | —    | 1    |
| Saleu . . . . .                  | 1    | 1    |
| <b>BAIX PENEDES:</b>             |      |      |
| Calafell . . . . .               | 2    | —    |
| Vendrell . . . . .               | —    | 1    |
| <b>ALT CAMP:</b>                 |      |      |
| Alcover . . . . .                | —    | 1    |
| Pla de Sta. Maria . . . . .      | 2    | —    |
| Valls . . . . .                  | 1    | —    |
| <b>BAIX CAMP:</b>                |      |      |
| Castellvell . . . . .            | 1    | —    |
| Reus . . . . .                   | 13   | 10   |
| Selva del Camp . . . . .         | 1    | 1    |
| <b>CÓNCA DE BARBERÀ:</b>         |      |      |
| L'Espluga de Francoi . . . . .   | —    | 1    |
| Sarral . . . . .                 | 2    | —    |
| <b>PRIORAT:</b>                  |      |      |
| Cabassers . . . . .              | 1    | —    |
| <b>RIBERA D'EBRE:</b>            |      |      |
| Garcia . . . . .                 | —    | 1    |
| Miravet . . . . .                | —    | 1    |
| Mora la Nova . . . . .           | —    | 1    |
| Ribarroja d'Ebre . . . . .       | 1    | —    |
| <b>BAIX EBRE:</b>                |      |      |
| Ametlla de Mar . . . . .         | 1    | —    |
| <b>MONTSIÀ:</b>                  |      |      |
| Amposta . . . . .                | —    | 6    |
| Camarles . . . . .               | 1    | —    |
| Masdenverge . . . . .            | —    | 1    |
| S. Carles de la Ràpita . . . . . | —    | 1    |





## ASISTENCIA SANITARIA

## Año 1974

|                                   |       |         |
|-----------------------------------|-------|---------|
| Residencias S.O.E. . . . .        | 28 c. | 75,68 % |
| Hospital Creu Roja . . . . .      | 1 c.  | 2,7 %   |
| Sanat. Ntra. Sra. Salud . . . . . | 1 c.  |         |
| Cínica Sagrado Corazón . . . . .  | 1 c.  |         |
| Hospital San Juan . . . . .       | 1 c.  |         |
| Clínica Monegal . . . . .         | 1 c.  |         |
| Asistencia domicilio . . . . .    | 1 c.  |         |

## Año 1975

|                                   |       |         |
|-----------------------------------|-------|---------|
| Residencias S.O.E. . . . .        | 25 c. | 80,65 % |
| Hospital Creu Roja . . . . .      | 1 c.  | 3,23 %  |
| Sanat. Ntra. Sra. Salud . . . . . | 4 c.  | 12,9 %  |

DISTRIBUCION DE LOS CASOS  
POR EDADES:

De la observación de las gráficas correspondientes se desprende, en primer lugar, que no existe uniformidad en las curvas.

Si en 1974 el mayor número de casos se acumulan entre la población de 0-1 años, en 1975 éste ocurre entre los 2-3 años. Por otra parte, los porcentajes más elevados se dan en edades no consecutivas, sin registrarse ningún punto de coincidencia entre los dos años.

## DATOS SOCIOLOGICOS:

A excepción de dos casos, se desconoce por completo todo dato que esté relacionado con las características de la vivienda, economía, higiene, hacinamiento, etc.

## COMENTARIO COMPARATIVO

A la vista de los resultados obtenidos en las dos provincias, se ponen

de manifiesto ciertas diferencias que, creemos, deben ser consideradas.

En primer lugar, el número total de casos registrados en los dos años es enormemente más reducido en la provincia de Tarragona, lo cual puede ser debido, en parte a la menor densidad de población con respecto a Barcelona, y por otra parte a las mejores condiciones ambientales.

En la provincia de Barcelona habíamos visto como el mayor número de casos se registraban en la capital, seguida de las ciudades más pobladas. Ello nos hacía pensar en el factor probabilidad, en el sentido de que a más habitantes era lógico esperar más casos. Sin embargo, en la provincia de Tarragona y en ambos casos, la ciudad que aglutina más casos es Reus, cuyo censo de población es menor que el de la capital. Así pues, este hecho deja sin confirmación la anterior hipótesis, que parece deba ser abandonada.

Bajo otro punto de vista, se debe

tener en cuenta que Barcelona ciudad, Sabadell y Hospitalet, al igual que Reus, son ciudades que han sufrido un enorme crecimiento demográfico en los últimos años, debido a la afluencia masiva de inmigrados y, en consecuencia, su desarrollo urbanístico ha sido, y es, muy precario. Este déficit de equiparamientos podría estar en la base de ciertas enfermedades infecto-contagiosas.

Por lo que hace referencia a la asistencia sanitaria, en Tarragona, prácticamente todos los casos están canalizados hacia los grandes centros asistenciales, capaces de una mayor especialización y atención. Por otra parte, existen menos centros particulares que en Barcelona.

En cuanto a la distribución por edades, es de destacar que en Tarragona y en el año 75, el mayor porcentaje de casos no se registra entre los lactantes, como se había visto en los demás años.

\* \* \*

#### EL CLINICO OPINA

En Gerona, Lérida y Tarragona la meningitis meningocócica, esporá-

dica, durante el bienio 1974-1975, ha ofrecido características muy similares a las advertidas en Barcelona, objeto de nuestra nota preliminar anterior.

Los casos registrados por las Jefaturas Provinciales de Sanidad, no marcan una tendencia a la agrupación, pues más bien se ofrecen «a lo individual» o aislado insistentemente.

La distribución geográfica (poblaciones y núcleos rurales, a lo largo y a lo ancho de las comarcas) no difiere de la ya señalada por nosotros.

Persiste, también, el condicionamiento social de los enfermos. Y no difieren las restantes características asistenciales, en evolución y práctica hospitalaria.

La quimioprofilaxis bien orientada y llevada ha dado, en líneas generales, buenos resultados.

Y no se han producido momentos de pánico, de angustia o de inasistencia ciudadana. Menos mal.

Seguiremos, pues, en la marcha de trabajo, iniciada y mantenida, para ver de fijar las peculiaridades etiológicas, sintomáticas, evolutivas y profilácticas en nuestro habitat.

## B

### LA QUININA ES UN VIEJO FARMACO QUE NO CABE RELEGAR AL OLVIDO

B. RODRIGUEZ ARIAS y

M.<sup>a</sup> CRISTINA ARMENTER FERRANDO (Licenciado en Farmacia)

#### HISTORIA

Durante la colonización de Sudamérica los españoles descubrieron la corteza de quina, la corteza de las cortezas, que según algunos autores era ya conocida por los indígenas, sin embargo parece ser que los nativos ocultaron a nuestros compatriotas las virtudes medicinales de la droga.

La primera vez que se cita la corteza de quina en la bibliografía médica es en el año 1638. La Condesa de Chinchón esposa del Virrey del Perú, fué curada de las fiebres mediante el uso de dicha corteza. Cuando los Condes de Chinchón regresaron a España, fueron portadores de la droga, administrándose ésta por vez primera en nuestra Patria en Alcalá de Henares, con éxito extraordinario.

La quina adquirió pronto verdadera fama, si bien se la creyó fantásticamente como invención del diablo. Para deshacer estas creencias absurdas, los padres Jesuitas se esforzaron en divulgar sus propieda-

des medicamentosas. Por esta razón recibió el nombre de «polvo de los Jesuitas».

En el año 1655 fué introducida en Inglaterra por Talbor, médico de Carlos II de Inglaterra, utilizándola como remedio secreto. Con este preparado sanó al Delfín de Francia Luis XIV, el cual le compró el secreto para ser divulgado, pero a condición de que ello no se hiciera hasta después de su muerte. Al acaecer ésta en 1661, fué publicada por el Rey de Francia, la medicina de Talbor, que llamó poderosamente la atención de los galenos al comprobar que la quina era el principal componente del remedio secreto. Desde este momento puede decirse que la droga queda introducida en terapéutica.

En el curso del siglo XVII fué conocida en toda Europa, pero sólo en el siglo XVIII se tuvieron noticias fundadas, ampliándose el estudio de las plantas que la proporcionaban, gracias a varias expediciones como

la de Condomine y Ruíz y Pavón. A mediados del siglo XIX, y tras vencer grandes dificultades, los holandeses y los ingleses lograron cultivar, casi a un mismo tiempo, especies del género *Chinchona*, en sus colonias asiáticas de Java e Indias Orientales, pudiendo obtener por hibridación de las especies más ricas en alcaloides y con el empleo de abonos apropiados, las ricas cortezas que figuran en casi todas las Farmacopeas.

Con la corteza de quina se conoció en Europa un medicamento que obraba como un milagro en el paludismo, sin embargo, no era compatible con la doctrina patológica entonces dominante, de la degeneración de los jugos, es decir, los disdiscrasios. Según estas doctrinas, las fiebres sólo podían curarse con métodos que produjeran evacuación, por ejemplo, por vomitivos, purgantes y diaforéticos. Al no poseer la corteza ninguna de estas propiedades, fué condenada por la medicina, siendo una prueba de lo peligroso que es para la terapéutica todo razonamiento dogmático. A pesar de todo, su triunfo no se hizo esperar y se ha comparado la revolución que la corteza de quina produjo en medicina, con la que provocó la introducción de la pólvora en el arte de la guerra.

El aislamiento de la quinina por Pelletier y Caventou en 1820 significó un gran paso hacia delante, lo mismo que el descubrimiento del plasmodio malarico por Laveran en

1880 y la demostración del mosquito como agente transmisor de la enfermedad por Ronald Ross en 1898.

## CORTEZA DE QUINA

En la actualidad se designan con el nombre de quininas a varias especies arbóreas del género *Chinchona* de la familia de las Rubiaceas, que contienen quinina. Antiguamente se denominaban genéricamente como quininas, todas las especies, que, procedentes de América eran de sabor amargo y se utilizaban para combatir fiebres intermitentes.

El país de origen de las *Chinchonas* es la región de las vertientes orientales de toda la parte norte de las Cordilleras sudamericanas de Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia.

Actualmente la mayor parte de la quina consumida en el mercado mundial procede de las plantaciones de la República de Indonesia y principalmente de Java.

Las especies más cultivadas con la *Chinchona officinalis* o quina de Loja designada posteriormente como *C. Condominea* por Humboldt y Bonpland para inmortalizar a Condomine, su descubridor, la *C. succirubra*, la *C. calisaya* y la *C. michrantha*. También una especie particular, la *C. Ledgeriana*, que el inglés Ledger importó de Bolivia y que para unos es una variedad de la *C. calisaya* y para otros es un híbrido de la misma especie de la *C. mi-*

chrantha. Su corteza puede dar hasta 15 % de alcaloides totales.

La altitud media para el cultivo de estos árboles es de 1.600 a 2.000 metros, pudiendo alcanzar hasta más de 3.000 metros. Las Chinchonas que se desarrollan en estado salvaje poscen de 10 a 30 metros de altura; algunos son arbustos con hojas opuestas, enteras, pecioladas y penninervias. Las flores son de color blanco o cárneo y hermafroditas.

El descortezado se realiza por incisiones longitudinales y transversales. La desecación se efectúa al sol o en grandes estufas, manteniéndolas durante 12 a 24 horas a unos 80° C. como máximo.

Los alcaloides se encuentran en los diversos parénquimas del árbol, pero especialmente en el cortical secundario, al estado de quinatos y quinoquinatos. En la quina existen hasta 25 alcaloides distintos, pero los principales son los pares estereoisómeros quinina-quinidina y cinconina-cinconidina. Derivan de un anillo quinoleínico unido a otro quinúclídico por intermedio de un grupo alcohólico secundario. Existen además dos cadenas laterales; un grupo metoxilo en quinina y quinidina, que no se presenta en cinconina-cinconidina, y un radical vinilo, común en los cuatro alcaloides.

Desde el punto de vista práctico, además de la quinidina empleada en la actualidad como fármaco antifibrilante, solamente presenta interés la quinina como antipalúdico.

La quina considerada como oficial en la farmacopea española es la *Chinchona succirubra* Pavón, que contiene como mínimo 6,5 % del alcaloides. Los países de origen de la *C. succirubra* o quina roja son Perú y Ecuador, particularmente de la provincia de Quito.

En el primer cuarto de siglo esta quina procedía de la India, de Ceylán y de Java, donde se cultivaba y llegaba al comercio vía Londres, Amsterdam y Hamburgo.

La corteza de *C. Calisaya* o quina amarilla se presenta en el comercio en forma enrollada y en plancha. El alcaloide más abundante es la quinina, constituyendo el 50-75 % de los alcaloides totales. En los demás, sólo llega a ser del 20 al 30 %. Entraba al comercio vía Singapur.

La *C. officinalis* o quina de Loja, constaba como oficial en la farmacopea española ed. VIII. El alcaloide más abundante es la cinconina.

La acción farmacodinámica de las quininas es bastante compleja, ya que poseen distinta composición de alcaloides.

Hay que considerar dos tipos de acciones farmacológicas; Los tónicos y astringentes de las materias tónicas y la acción específica de los alcaloides.

También existen preparaciones de quininas como amargos, que a pequeñas dosis estimulan el apetito y la digestión, al actuar sobre el peristaltismo intestinal.

Como la acción más interesante

es la de la quinina, ya lo veremos posteriormente al tratar de este alcaloide.

Un preparado galénico de la corteza de quina es el *extracto seco*, que contiene:

|  |          |
|--|----------|
| Corteza de quina (tamiz III) . . . . . | 1.000 g. |
| Etanol (60 %) . . . . .                | c. s.    |

Se obtien por percolación y debe contener, como mínimo, 10 % p/p de alcaloides totales (Farmacopea española).

Como ya habíamos puntualizado la quina es la droga más empleada entre aquellos cuya amargitud secundaria se utiliza como aperitivo o antianoréxico.

La *totaquina* es un extracto seco, purificado, constituido por una mezcla de alcaloides de la quina. Debe poseer por lo menos, 70 % de alcaloides totales, de los cuales un 25 % está constituido por quinina-cinco-nidina y, como mínimo por 7-12 % de quinina anhidra.

Por su sabor amargo actúa provocando reflejos que nacen de las terminaciones gustativas de la boca y que excitan la secreción y las contracciones musculares del estómago. Su acción es interesante en individuos en los que dicha respuesta está disminuida y, en consecuencia también el apetito.

La *totaquina* fué introducida en 1934 por la Organización de la Salud de la Sociedad de Naciones como sustitutivo de la quinina, fácil de obtener y económico, para el tratamiento masivo del paludismo. Sin embargo, hoy no presenta otro interés que el puramente histórico.

Los preparados galénicos de la corteza de quina administrados en pequeñas dosis e incluso la quinina en soluciones muy diluidas, se han utilizado como amargos aperitivos.

Entre los principales preparados tenemos:

**EXTRACTO FLUIDO**

|   |          |
|---|----------|
| Corteza de quina (tamiz III) . . . . .          | 1.000 g. |
| Solución diluida de ácido clorhídrico . . . . . | 200 g.   |
| Glicerol . . . . .                              | 100 g.   |
| Etanol (60 %) . . . . .                         | c. s.    |

**TINTURA**

Se prepara al 25 % p/p de extracto fluido en etanol (60 %).  
 Contiene 1 % p/p de alcaloides.

La forma de administración más común es el vino de quina que se prepara por dilución de 50 p. del

extracto fluido en 950 p. de vino de jerez, filtrando a continuación. (Farmacopea española). Para asegurar

una buena conservación debe destinarse el vino previamente, con gelatina.

Es frecuente en la práctica asociar amargos de naturaleza diversa, bien en preparados galénicos, gene-

ralmente tinturas compuestas o en forma de administración directa como vinos.

Como ejemplo citaremos el vino tónico:

|  |        |
|--|--------|
| Extracto de quina . . . . .              | 5 p.   |
| Extracto de cola . . . . .               | 1 p.   |
| Etanol (95 %) . . . . .                  | 7 p.   |
| Glicerina . . . . .                      | 2 p.   |
| Agua purificada . . . . .                | 15 p.  |
| Tintura de nuez vómica . . . . .         | 5 p.   |
| Tintura de naranjas dulces . . . . .     | 50 p.  |
| Jarabe de lactofosfato cálcico . . . . . | 200 p. |
| Vino tipo Málaga dorado . . . . .        | 715 p. |

Al contrario de lo que ocurre hoy en día, hemos podido encontrar en diccionarios y anuarios de especialidades farmacéuticas registradas, editados sobre los años 30, bastantes medicamentos a base de quina y que eran administrados con el fin que nos ocupa. Así, la «Quina Larroche», un extracto completo de quina gris, amarilla y roja, indicado para la anorexia, anemia, astenia, convalecencias y como tónico en general, la «Quina Baron», extracto completo de quina, para administrar en todos los casos en que el organismo debe tonificarse; «Quineine», extracto integral de principios activos de quinina; «Quinoïdine Duriez», derivado de la quinina; «Quinkola», compuesto de quina, cola, cortezas de naranjas amargas, genciana, cuasia, canela y glicerofosfatos, también eficiente en la anemia, debilidad, agotamiento, etc.

#### PLASMODICIDAS

Antes de estudiar los alcaloides de la quina, concretamente la quinina y algunos derivados sintéticos, expondremos someramente el ciclo vital del Plasmodium, agente causal del paludismo o malaria.

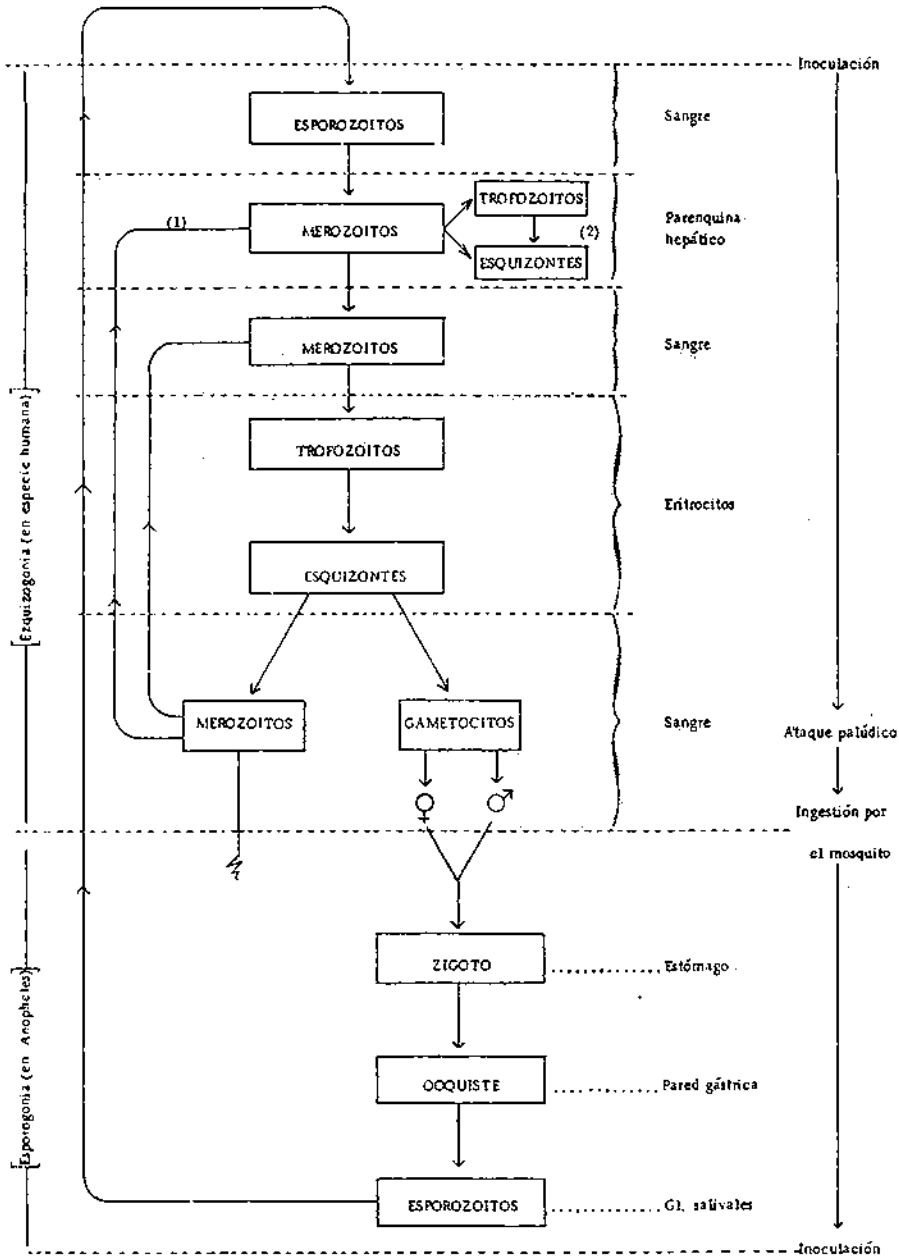
Las especies parásitos humanos del Plasmodium son cuatro:

*P. Vivax*: Causante de las fiebres tercianas benignas, con accesos febriles cada 48 horas. Es el paludismo más frecuente.

*P. ovale*: Tiene periodicidad semejante al anterior, pero su curso es más benigno y su curación más fácil.

*P. falciparum*: Produce las fiebres tercianas malignas con accesos irregulares cada 36 o 48 horas y curso maligno e incluso fatal por invasión parasitaria del sistema nervioso central.

CICLO PARASITARIO DEL PALUDISMO



(1) Fase tular secundaria (Pl. vivax)  
(2) Fase osular primaria (Pl. falciparum)

Fig. 1

*P. malarie*: Produce las fiebres cuartanas con accesos cada 72 horas. Es la forma menos frecuente.

El mosquito *Anopheles dactylipennis*, especie cosmopolita es uno de los más importantes vectores mundiales de esta hemoparasitosis, junto con el *A. gambiae* en Africa, y el *A. culifacies* y el *A. subpichis* en el sur de Asia.

Una influencia medicamentosa sobre paludismo pudiera consistir en que la sustancia correspondiente actuara sobre los esporozoítos, pero hasta ahora esto no es practicable. Es por ello que el término de profilaxis causal se aplica a fármacos que actúan sobre las formas pre-eritrocíticas del parásito. Las 8 aminoquinoleínas actúan sobre las formas titulares primarias de *P. ovale* y *P. falciparum* pero en la práctica no se miran como agentes de profilaxis causal por temor a sus efectos secundarios. Se utilizan el «Proguanil» y la «Pirimetamina», medicamentos esporonticidos, no relacionados en absoluto con la quinina.

La acción supresiva consiste en destruir las formas eritrocíticas asexuadas, por lo que suprime los accesos agudos. No curan la terciaria benigna, pero pueden curar la maligna. Son antipalúdicos esquizonticidas sanguíneos, como la quinina y las 4-aminoquinoleínas.

La acción curativa se ejerce al destruir las formas exoeritrocíticas de la fase tisular persistente y además, los gametocitos. Así actúan las

8-aminoquinoleínas. Combinados estos antipalúdicos con los supresivos pueden curar radicalmente la terciaria benigna e impedir las recaídas. Son antipalúdicos esquizonticidas tisulares.

## QUININA

La quinina es el principal alcaloide que se encuentra en la corteza de quina. Durante 300 años, hasta que la ocupación japonesa de las plantaciones javanesas de quina intensificó la búsqueda de medicamentos antipalúdicos sintéticos al principio de la II Guerra Mundial, la corteza pulverizada era el único fármaco que podía suprimir efectivamente los síntomas de la malaria. Aunque hoy en día se puede sintetizar la quinina el procedimiento no es rentable para su industrialización y se sigue extrayendo de la quina.

La acción antipalúdica de la quinina se debe a la estructura fundamental quinolina-alcohol secundario-quinuclidina. Las cadenas laterales metoxilo y vinilo no tienen mayor importancia en este sentido. La supresión del grupo metoxilo, como ocurre en la cinconina y cinconidina, proporcionaría a la quinina propiedades anticonvulsivantes, lo que no ocurre en general con este alcaloide. La esteroisomería también tiene valor, de forma que la quinina y quinidina deprimen la contractibilidad y alargan el periodo refractario del corazón, pero con la qui-

nidina, dextrógira, la primera de dichas acciones es de menor potencia y la segunda es mayor con respecto a la quinina, levógira. En consecuencia, la quinidina es la droga antiinflamante de elección.

#### ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN

Administrada la quinina por vía bucal se absorbe completa y rápidamente a nivel de intestino delgado, alcanzando la máxima concentración plasmática a los 60 minutos aproximadamente y desaparece de la sangre a las 4-6 horas. El alcaloide se localiza luego en el hígado, pulmón y riñón, pudiendo pasar también fácilmente al líquido cefalorraquídeo. La mayor parte de quinina se metaboliza en el hígado y sólo un 10 % se excreta por la orina, donde ese puede descubrirse ya a los 15 minutos de su ingestión. La excreción es casi completa en 24 horas. También pueden aparecer pequeñas cantidades de medicamento en heces y saliva.

Por vía intramuscular o subcutánea la quinina es mal absorbida, ya que a menudo precipita. La inyección es dolorosa pudiéndose inflamar y escefalar. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 2 horas.

La administración por vía intravenosa debe ser lenta y diluida.

#### AFECCIONES FARMACOLÓGICAS

*Acción sobre el paludismo.*—El mecanismo de acción se debe a que

la quinina forma un complejo con el DNA, mediante ligaduras de hidrógeno, impidiendo así la autoduplicación del DNA y la transcripción al RNA y en consecuencia la síntesis de proteínas.

Posee la acción de las drogas supresivas en un todo semejante a las 4-aminoquinoleínas y aunque su potencia es inferior a éstas, es ahora una vez más el tratamiento de elección en los accesos clínicos palúdicos por *P. falciparum*, resistente a las 4-aminoquinoleínas.

La quinina es pues un esquizonticida sanguíneo, pudiendo producir la curación radical del paludismo debido al *P. falciparum*, no así el producido por *P. vivax* por no ser esquizonticida tisular secundario y no impide las recaídas en el 96 % de los casos. Aunque no es una droga antirrecivante refuerza la acción de las 8-aminoquinoleínas.

No tiene acción profiláctica causal ni esporonticida.

*Acción sobre el sistema nervioso central.*—Provoca descenso de la temperatura en individuos febriles al deprimir el centro termorregulador. También posee acción analgésica de origen central, calmando los dolores óseos y musculares.

En la actualidad se emplea muy poco como antipirético por la posibilidad de provocar cinchonismo.

*Acción sobre el sistema cardiovascular.*—La quinina es un depresor cardiaco y disminuye especial-

mente la excitabilidad con prolongación del periodo refractario. Es menos potente que la quinidina, aunque en casos de urgencia puede sustituirla.

Produce vasodilatación periférica por acción vascular. La inyección intravenosa provoca caída de la presión arterial que obedece a vasodilatación periférica, bloqueo adrenérgico alfa y depresión cardíaca.

*Acción sobre la sangre.* — La quinina es un factor precipitante de la fiebre hemoglobinúrica, forma clínica del *P. falciparum*, que se caracteriza por crisis hemolítica con hemoglobinemia y hemoglobinuria.

*Acción sobre el tracto gastrointestinal.* — Aumenta el apetito y la secreción gástrica.

*Acción sobre el útero.* — Posee acción ligeramente ocitócica sobre el útero grávido, sobre todo en el tercer trimestre del embarazo. Clínicamente no tiene efecto hasta el momento del parto, pero como puede atravesar la placenta y pasar al feto pudiendo intoxicarlo o producir ceguera congénita, actualmente no se utiliza con este fin.

*Acción sobre el músculo esquelético.* — Tiene efecto curarizante sobre la placa motora, causando un alargamiento del periodo refractario. Por este motivo el medicamento se ha usado para moderar las contracciones de la miotonía congénita

y aportar una prueba diagnóstica a la miastenia grave.

Por otra parte disminuye la excitabilidad del músculo y antagoniza la acción potenciadora de la eserina y neogstimia sobre la estimulación nerviosa del músculo. Atendiendo a estas reacciones, la quinina puede aplicarse en casos de calambres musculares.

*Acciones locales.* — Al concentrarse la quinina en la superficie de las micelas coloidales y en el protoplasma celular formando una película, detiene el movimiento browniano de los coloides que tienden a precipitar y disminuye la permeabilidad celular. Por este motivo detiene el movimiento de los infusorios, cilios, espermatozoides y leucocitos.

## TOXICOLOGIA

El principal efecto colateral provocado por la quinina es el cinchonismo. Es éste un ligero estado tóxico que aparece cuando el medicamento sobrepasa el nivel plasmático de 10-20 mgrs./l. Los síntomas son: piel sudorosa y ruborizada, visión borrosa, audición defectuosa con zumbidos, mareo, náusea, vómito y diarrea.

En caso grave puede haber erupciones cutáneas papulosas o urticariales, sordera, somnolencia, disminución de la agudeza visual o ceguera debido a la isquemia de los vasos retinianos, dolor abdominal y

transtornos en el ritmo cardiaco y en la conducción. Entre los primeros signos de intoxicación están el ensanchamiento del complejo QRS y la hipotensión.

La quinina puede producir también acciones irritantes locales: por vía bucal provoca náuseas, vómito y gastralgia. Por vía subcutánea o intramuscular causa dolor y a veces abscesos estériles. Por vía intravenosa puede provocar trombosis por lesión de la íntima, lo que se aprovecha para tratar con inyecciones esclerosantes de varices y hemorroides. Por vía rectal produce irritación y rápida expulsión.

Los efectos hemáticos atribuidos directamente a la quinina son mínimos, así la hemólisis puede ocurrir en 0,05 % de los casos tratados contra paludismo agudo.

La fiebre hemoglobinúrica es un síndrome terrible de hemólisis intravascular excesiva, hemoglobinuria, azoemia, obstrucción intravascular y coagulación, insuficiencia renal, uremia y muerte en 25-50 % de los enfermos. Estos casos ocurren en pacientes tratados con quinina y deficientes en G6PD. Sin embargo, pueden ser factores predisponentes la terapéutica irregular o intensa con un antimalárico, las infecciones repetidas, la sensibilización al parásito, la fatiga, el enfriamiento y posiblemente la idiosincrasia a la quinina.

En el tratamiento con este alcaloide pueden sobrevenir erupciones cutáneas, así como edema angioneu-

rótico y accesos de asma. Estos síntomas desaparecen al suprimir el fármaco y administrar antihistamínicos y adrenalina.

En los casos de intoxicación grave a dosis muy altas, bien sea por error o suicidio, aparecen síntomas como el cinchonismo, acompañado de cefaleas, estado confusional, delirio, coma y a veces convulsiones, caída de la presión arterial con piel fría, cianosis, oliguria y aún anuria con uremia. La respiración se hace superficial y se detiene por parálisis del centro respiratorio, causa habitual de la muerte.

Para contrarrestar estas manifestaciones es preciso un rápido lavado gástrico o introducir sulfato magnésico con sonda para acelerar la evacuación del tóxico. Se requiere también un tratamiento sintomático de las alteraciones respiratorias y cardiovasculares.

La dosis mortal de quinina se estima en 8 grs. aunque se han salvado personas que ingirieron 30 grs. seguramente debido a absorción incompleta.

#### PREPARACIONES Y DOSIFICACIÓN

Por vía oral el preparado utilizado es el sulfato de quinina en tabletas, que contiene el 80 % de quinina base. Para tratar ataques agudos se administran 600 mgr., 3 veces al día durante 14 días.

Por vía intravenosa se emplea el clorhidrato de quinina. Se adminis-

tra lentamente por venoclisis en 30-60 minutos. La terapéutica oral debe reponerse tan pronto como sea posible.

La dosis debe ser dada varias veces al día y varía según la edad: para niños menores de 1 año es de 30 mgr.; de 1-2 años, 60 mgr.; de 2-3 años, 120 mgr.; de 3-5 años, 200 mgr.; de 5-7 años, 250 mgr.; de 7-9 años, 300 mgr.; para adultos es de 600 mgr.

La quinina está contraindicada en casos de neuritis óptica, alergia a la droga, trastornos auditivos como zumbidos e hipoacuria y hemoglobi-nuria. También es peligrosa para las mujeres embarazadas por la posibilidad aunque remota, de producir aborto o intoxicar al feto.

#### COMENTARIO

Si bien la quinina ha sido reemplazada por productos sintéticos más potentes y menos tóxicos, todavía puede ser de gran utilidad en los casos de urgencia, por ser el medicamento que actúa más rápidamente por vía intravenosa, en particular en los accesos perniciosos de *P. falciparum*. Pero sobre todo, sigue siendo la quinina la droga a la que se ha de recurrir cuando aparece la resistencia a las 4-aminoqui-noleínas, concretamente a la cloroquina.

Parecía que desde 1959 la quinina había sido totalmente superada, como antimalárica, por los medica-

mentos de síntesis, pero dos años más tarde Voung y Moore informaron de una malaria falciparum resistente a la cloroquina, en Colombia. Informes semejantes proceden del sudeste asiático, además parece probable que la introducción de gran número de personas no inmunes y el uso generalizado de cloroquina ha desembocado en la proliferación y diseminación de cepas resistentes.

Un caso patente es que en 1965 el 80 % de los soldados americanos tratados con cloroquina en Vietnam recayeron con paludismo resistente al citado medicamento. La quinina parecía ser lo único que podía controlar esta malaria, pero las curaciones radicales sólo se pudieron lograr en 10-30 % de los enfermos tratados con el alcaloide sólo. En 1969 se comunicó que una rápida terapéutica con quinina y pirimetamina había reducido la tasa de recaídas a menos del 1 %. Desgraciadamente en 1968 apareció otra cepa resistente al *P. falciparum*, la cepa Smith, que no respondía al anterior tratamiento. Las infecciones con esta cepa fueron inducidas en voluntarios de las prisiones americanas y dieron como resultado una recaída o bien una total indiferencia al administrárseles combinaciones de quinina, cloroquina, pirimetamina, proguanil y trimetoprim. Resultaron sensibles a la quinina-sulfametopiracina.

Más recientemente HALL y cols. (1975) informaron de excelentes

# tétanos !



CON JERINGA Y AGUJA ESTERILES

## **GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA**

DOSIS PROFILACTICA DE SEGURIDAD EN NIÑOS Y ADULTOS

(Véase mayor información al dorso)

# GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIETANICA

## Anticuerpos específicos homólogos

### PRESENTACION Y FORMULA

Frasco con tapón de goma perforable, conteniendo globulina gamma humana equivalente a 500 U.I. de antitoxina tetánica. Adjunto una ampolla de disolvente especial. Se acompaña jeringuilla y aguja, estériles, para su aplicación, de un solo uso. P.V.P. 491,10 Ptas.

### DOSEIFICACION

**Profilaxis:** El contenido de un frasco, 500 U.I., por vía intramuscular profunda en una sola inyección tanto en adultos como en niños. No existiendo problemas de dosificación estas dosis pueden ser aumentadas o reiteradas si se estima que hay grave peligro de contaminación o un tiempo de incubación muy prolongado.

**Tratamiento:** De 6.000 a 8.000 U.I., por vía intramuscular, dosis que pueden aumentarse o reiterarse según la gravedad del caso y siempre a juicio facultativo.

### ADMINISTRACION

La vía de administración debe ser sólo la intramuscular profunda, debiendo cerciorarse de que la aguja no se encuentre en la luz de un vaso sanguíneo, aspirando ligeramente mediante el émbolo de la jeringa.

### INDICACIONES

La inmunidad proporcionada por GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIETANICA se mantiene a niveles óptimos alrededor de 30 días, confiriendo una eficaz protección a los pacientes que presentan heridas o traumatismos con riesgo de contaminación.

Si se estima conveniente puede simultanearse su administración con anatoxina al objeto de conseguir una inmunidad activa que complemente a la pasiva proporcionada por la gamma globulina, debe en estos casos efectuarse la administración de la vacuna con distinta jeringuilla y en lugar alejado del que se ha practicado la inyección de gamma globulina.

En el tratamiento de la infección declarada, esta globulina gamma específica se ha mostrado altamente eficaz unida a las medidas terapéuticas clásicas, limpieza quirúrgica del foco, sedación, antibióticos, etc.

### CONTRAINDICACIONES

No existen contraindicaciones.

### EFCITOS SECUNDARIOS

La administración del preparado puede dar lugar en raras ocasiones a un cierto dolor local, en función de la sensibilidad del paciente, que cede espontáneamente en poco tiempo. Una ligera y leve reacción febril puede, asimismo, presentarse en casos esporádicos consecuentemente a la aplicación de esta fracción plasmática, sin que alcance más trascendencia ni obligue a tratamiento alguno.

El método de fraccionamiento empleado para la obtención de esta especialidad, así como las garantías y controles analíticos a que se somete a los donadores, eliminan totalmente el riesgo de transmisión de enfermedades víricas.

### INCOMPATIBILIDADES

No existen incompatibilidades conocidas a la terapéutica con globulina gamma.

### LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorio de Productos Biológicos y Farmacéuticos  
Berlín, 38-48 - Tel. \*321 72 00 - Barcelona-15 (España)

resultados en infecciones graves resistentes, utilizando un régimen de quinina-sulfadoxina-pirimetamina. Estos medicamentos interfieren secuencialmente la síntesis de folato activo por el parásito y existe potenciación de sus acciones individuales cuando se dan juntos.

Veremos a continuación algunos preparados de síntesis útiles contra el paludismo.

#### 4-AMINOQUINOLEÍNAS

La más importante es la *cloroquina* que fué sintetizada originalmente en Alemania en 1934 y ensayada en cuanto a su actividad antipalúdica, pero en 1935 se comunicó que era demasiado tóxica para el uso humano. En abril de 1942, al caer las plantaciones javanasas de quina en manos de los japoneses, se promovió un programa, estruendoso para la investigación de medicamentos antipalúdicos de síntesis. A fines de 1944 los americanos habían sintetizado 25 derivados, seleccionando un compuesto designado SN 7618, después llamado cloroquina, como el más prometedor. Meses más tarde comprobaron que era idéntico al producto patentado en Alemania con el nombre de Resochine. En 1946 la cloroquina se había convertido en un medicamento de elección para el tratamiento de la malaria en todo el mundo.

La acción supresiva depende de la posición 4 del grupo amino en el

anillo de quinoleína, siendo también importante la introducción de un átomo de cloro en posición 7.

La absorción es bastante rápida en el aparato digestivo. Se concentra en el hígado, bazo, riñones y pulmones, por lo que es preciso dar una dosis de carga siempre que se necesite con urgencia un nivel plasmático efectivamente esquizonticida. La eliminación urinaria es muy lenta.

Su mecanismo de acción sobre el paludismo, al igual que sus congéneres, es bloquear la síntesis enzimática de DNA y RNA.

Es esquizonticida sanguíneo para los cuatro tipos de malaria. Sin embargo no actúa sobre los esquizontes tisulares secundarios de las malarías recurrentes y no puede por ello causar curación radical del paludismo causado por *P. vivax*, *malariae* u *ovale*.

La resistencia del *P. falciparum* a las 4-aminoquinoleínas se debe a la aparición de mutantes que tienen disminuida la permeabilidad de la membrana para dichas drogas.

La cloroquina también tiene acción sobre la amebiasis extraintestinal y el mecanismo es presumiblemente el mismo que actúa sobre los esquizontes de los eritrocitos.

Desde el punto de vista toxicológico, no tiene efectos tóxicos cuando se administra para suprimir la malaria. En casos de administración prolongada o a dosis altas aparecen graves complicaciones oculares con cambios corneales en el 10-30 % de los pacientes que desaparecen al

suspender el medicamento. También pueden aparecer cambios retinianos que progresan a menudo después de retirar el fármaco (la configuración que aparece ha sido comparada con un ojo de toro). En casos de intoxicación accidental u ocasionada sobreviene la muerte en dos horas. No existe ningún tipo de antídoto.

La cloroquina se expende en tabletas de fosfato de cloroquina, cada una con 250 mgr. de la sal equivalente a 150 mgr. de cloroquina base. La dosis descrita para adultos es de 4 tabletas al comenzar, 2 tabletas 6 horas más tarde y en los dos días siguientes. Para niños las dosis son menores y varían con la edad.

Otras drogas pertenecientes a este grupo son:

*Hidroxicloroquina.*—La introducción del hidroxilo disminuye algo la toxicidad en administración prolongada. Se emplea como sulfato, en grageas de 200 mgr. que equivalen a 150 mgr. de la base. La dosis es de 400 mgr. día.

*Amodiaquina.*—Se utiliza el biclorhidrato. Es en todo similar a la cloroquina, pero entre los efectos tóxicos se ha visto también pigmentación amarilla de la piel, así como color azul-gris de la cara, uñas y manos.

*Cicloquina.*—Esta droga está recomendada por la OMS como de uso común para la quimioterapia malárica.

*Amopiroquina.*—Se dice que es un esquizonticida efectivo y menos tóxico que la cloroquina. Se ha conseguido éxito con una sola dosis en el tratamiento de la malaria aguda.

#### 8-AMINOQUINOLEÍNAS

El origen de estos preparados se debe a GUTTMAN y EHRLICH que observaron, en 1891, que el azul de metileno tenía una actividad débil contra la malaria terciaria benigna. Ya en 1926, los investigadores alemanes reemplazaron el anillo de acridina del azul de metileno por un anillo quinoleínico semejante al de la quinina para crear una 8-aminoquinoleína, la Pamaquina, que era sesenta veces más potente que la quinina, pero demasiado tóxica para su uso profiláctico. Posteriormente se sintetizó el Atebrine (designado como Quinacrina en la Farmacopea de los EUA y como Mepacrina, en la Británica) por combinación de la cadena lateral de la Mepacrina con el anillo acridínico del azul de metileno.

Durante la II Guerra Mundial el Atebrine se convirtió en la primera sustancia sintética usada para la quimiosupresión en masa de la malaria.

En el deseo de lograr una curación efectiva del paludismo recurrente se estudiaron de nuevo las 8-aminoquinoleínas, pero sólo la Pentaquina, la Isopentaquina y la Primaquina se encontraron lo sufi-

cientemente atóxicas para ser utilizadas. La Primaquina es la que tiene el índice terapéutico más alto y es la única utilizada en la actualidad.

*Primaquina.* — La acción curativa depende de la posición 8 del grupo amino en el núcleo de la quinolina siendo también importante el metoxilo en 6.

La absorción en el tracto gastrointestinal es esencialmente completa dos horas después de su administración. Se distribuye principalmente en el hígado y los pulmones, pero se encuentra también en el encéfalo, corazón y músculos esqueléticos.

La eliminación efectiva de los esquizontes tisulares no comienza hasta que el medicamento ha experimentado la biodegradación hasta derivados quinoleínicos-quinónicos, transportadores de electrones capaces de actuar como oxidantes y siendo por tanto los agentes activos.

La Primaquina y las 8-aminoquinolincinas en general ejercen acción curativa ya que destruyen las formas exocitrocíticas. La Primaquina también actúa sobre los gametocitos. Este medicamento es por tanto un esquizonticida tisular y el único antimalárico capaz de realizar curaciones radicales de las malarías recurrentes. Su acción gametozida también lo convierte en el mejor fármaco para interrumpir la transmisión del paludismo.

Las reacciones tóxicas a menudo observadas cuando se dan grandes dosis de Primaquina (60-240 mgrs.)

incluyen náuseas, cefaleas, trastornos de la acomodación visual, prurito y espasmos abdominales. Las reacciones graves causan leucopenia y metahemoglobinemia, presentándose ésta usualmente como cianosis. Al suspender la droga desaparecen los efectos.

La tableta usual de Primaquina contiene 26,3 mgrs. de fosfato de Primaquina equivalente a 15 mgrs. de la base.

Para obtener una curación radical después de un ataque agudo de malaria recurrente se dan 15 mgrs. de la base una vez al día durante 14 días.

#### SITUACION ACTUAL DEL PALUDISMO Y CONCLUSION

Sabido es que el Comité de Expertos de la O.M.S. en paludismo sigue llevando a cabo laboriosas operaciones de erradicación, considerando como tal «la supresión de la transmisión de la enfermedad y del reservorio de casos infecciosos mediante una campaña de tiempo limitado llevada con tal perfección que, cuando acabe, no se restablezca la transmisión».

Este programa consta de un proceso de planificación y de cuatro fases, a saber:

- Fase preparatoria: Es el tiempo dedicado a la preparación de las operaciones de ataque.
- Fase de ataque: Es la aplica-

ción en gran escala de medidas antipalúdicas en la totalidad de la zona de operaciones con objeto de interrumpir la transmisión de la enfermedad. Aún cuando los insecticidas bastan para lograr esta interrupción, el éxito se acelera con la administración complementaria de medicamentos, siendo esto último esencial en aquellos países donde la transmisión es intensa y permanente.

- Fase de consolidación: Se caracteriza por una vigilancia activa y completa encaminada a eliminar las infecciones residuales y a comprobar si se ha logrado la radicación. Durante este periodo la quimioterapia reviste una importancia fundamental, ya que el tratamiento presuntivo de todos los casos sospechosos y luego el tratamiento radical de todos los casos confirmados son los principales medios de eliminar las infecciones que subsisten.
- Fase de mantenimiento: Al llegar a este punto los servicios de sanidad ejercen una observación destinada a impedir la propagación del paludismo importado del exterior del área. También en esta fase son esenciales los medicamentos, a fin de evitar que se propague de nuevo la enfermedad.

El último informe que tenemos de la situación del paludismo en el

mundo es el del año 1975, en el que persistieron, al igual que los años anteriores, una serie de factores desfavorables en la buena marcha de los programas antipalúdicos. En efecto, algunos planes se vieron gravemente afectados por la inflación mundial, por la crisis económica y de la energía y por la resistencia de los vectores a los insecticidas, aunque los que siguieron recibiendo el pleno apoyo de los gobiernos continuaron progresando.

A fines de 1975, de los 2015 millones de personas, que según estimaciones vivían en zonas inicialmente palúdicas de todo el mundo, el 41 % residían en zonas de fase de mantenimiento de donde se pretende haber erradicado la enfermedad; el 42 % en zonas donde se aplican medidas de lucha y el 17 % en zonas no protegidas.

Por todo lo expuesto, es evidente pues, que un gran número de personas viven todavía expuestas al azote de la malaria y que muchas de las medidas tomadas al respecto son insuficientes, a pesar de los esfuerzos destinados a tal logro. España, desde luego, figura desde hace años en el registro de las zonas donde se ha erradicado el paludismo, por lo que en principio nada hay que temer en este sentido. Sin embargo, sería interesante conocer el riesgo de los casos importados así como las posibilidades de encontrar preparados específicos si las circunstancias lo requiriesen.

Finalmente, cabe destacar la es-

casez del arsenal quimioterápico, más aún cuando la eficacia del arma principal contra el paludismo por *falciparum*, la cloroquina, se ha visto reducida por la aparición de la resistencia del parásito en extensas zonas de Asia Sudoriental, del Pacífico Occidental y de América del Sur. Como cabe preveer que esta resistencia seguirá propagándose, se requieren con urgencia nuevos agentes antipalúdicos y ha de concederse particular atención a las preparaciones de acción prolongada que den mejor biodisponibilidad de los medicamentos. También es importante mejorar y revisar los medicamentos ya existentes y en todo caso, como hemos venido insistiendo, prestar mayor atención a la droga primitiva y que todavía no ha sido superada: LA QUININA.

\* \* \*

#### A GUISA DE PENSAMIENTO CLINICO

Que los preparados de quina han tenido importancia suma durante años nadie lo duda. Las sales de quinina, por ejemplo, se necesitaban al intentar prevenir y sobre todo curar los accesos de malaria. Infestación o enfermedad parasitaria que asolaba el globo, atacando mucho bastantes comarcas peninsulares. En los albores del siglo XX, existía posibilidad de contagio —incluso— en las laderas sudoccidentales de Montjuich, en la ciudad de Barcelona. Lo atestiguaría el actual Presidente de la Academia, profesor don

PEDRO DOMINGO, adalid con GUSTAVO PITTALUGA de la lucha antipalúdica en Cataluña.

El uso de la quinina era habitual, como medicamento «específico» anti-malárico, pero también en otras medicaciones de valor sintomático, más que nada a efectos antitérmicos, analgésicos, tónicos y eupéticos.

Erradicado el paludismo de los actuales territorios españoles, substituida la quina por productos de síntesis en su vertiente específica y en muchas aplicaciones vulgares, ha parecido —de momento, a juicio de bastantes autores— que se había consumado la égida de la quinina.

Afortunadamente, no ha ocurrido esto. Y un antiguo y laureado fármaco de origen vegetal ha de reusarse con brillantez y provecho.

Lo celebramos, por encima de todo, los internistas y los neurólogos. La yatrogenia de más de un trastorno se hallará en crisis y la historia volverá por fueros como en tantas cosas de la vida.

Y si es poco rentable mantener su empleo, qu lo sepa la potente industria químico-farmacéutica. No ganar demasiado o perder un poco, a veces, constituye una obligación.

La O.M.S. habría de opinar al respecto.

Y en las oficinas de farmacia españolas tendrían que disponer de sales de quinina, a pesar de la erradicación del paludismo en nuestro suelo.

La Medicina reclama de la Farmacia la mejor de sus colaboraciones.

## BIBLIOGRAFIA

- Anuario de especialidades médico-farmacéuticas. Reus, 1929.
- BOWMAN, W. C.; RAND, M. S., y WEST, G. B.: Farmacología. Barcelona, 1970.
- Comité de expertos de la O.M.S. en paludismo, 12.º informe. Ginebra, 1966.
- Comité de expertos de la O.M.S. en paludismo, 13.º informe. Ginebra, 1967.
- Comité de expertos de la O.M.S. en paludismo, 14.º informe. Ginebra, 1968.
- Comité de expertos de la O.M.S. en paludismo, 15.º informe. Ginebra, 1971.
- Crónica de la O.M.S., vol. 29, n.º 12. Ginebra, 1975.
- Crónica de la O.M.S., vol. 30, n.º 6. Ginebra, 1976.
- Crónica de la O.M.S., vol. 30, n.º 7. Ginebra, 1976.
- Crónica de la O.M.S., vol. 30, n.º 12. Ginebra, 1976.
- DEL POZO, A.: Farmacia Galénica especial. Tomos II y IV. Barcelona, 1967.
- Dictionnaire de Spécialités pharmaceutiques. París, 1926.
- EICHHOLTZ, F.: Tratado de Farmacología. Madrid, 1961.
- GALENO: En torno al descubrimiento de la quina. Jano, n.º 225, 1976.
- LECHAT, P.: Abrégé de Pharmacologie médicale. París, 1973.
- LITTER, M.: Compendio de Farmacología. Buenos Aires, 1972.
- MEYERS, F.; JAWETZ, E.; GOLDTIEN, A.: Manual de Farmacología Clínica. México, año 1974.
- O'BRIEN, W.: Tratamiento del paludismo. The Practitioner. Edic. española, volumen XIII, n.º 124, 1975.
- SAN MARTÍN CASAMADA, R.: Farmacognosia con Farmacodinamia. Barcelona, 1968.
- SAN MARTÍN CASAMADA, R.: Tratado de Farmacodinamia. Barcelona, 1974.

## C

### HONGOS Y MICOTOXINAS: SU POSIBLE INCIDENCIA EN DIETETICA INFANTIL

B. RODRIGUEZ ARIAS y  
M.<sup>a</sup> DE LOS ANGELES CALVO TORRAS  
y JOSE GUARRO ARTIGAS  
(Licenciados en Farmacia)

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA  
FACULTAD DE FARMACIA DE BARCELONA

#### INTRODUCCION

Las condiciones de hábitat favorables para el desarrollo de los hongos pueden alcanzarse sobre muy variados sustratos, por lo que su presencia es común en el suelo, en las plantas y en la atmósfera. Junto a los hongos parásitos de plantas vivientes, existe el grupo de los saprófitos que determina la destrucción de vegetales inertes. Algunos de estos últimos se desarrollan sobre granos almacenados, piensos y semillas, por lo que han sido denominados «hongos de almacenaje».

La presencia de esporas en la atmósfera ha sido señalada por numerosos autores y entre ellos destacaremos los trabajos de KRAMER y cols.<sup>65</sup> quienes indican la presencia de los géneros *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium* y *Aspergillus*, que como veremos más adelante

desempeñan un importante papel en el deterioro de los alimentos. En un anterior trabajo, pusimos de manifiesto la elevada frecuencia de estos mismos géneros en la atmósfera de Barcelona.<sup>22</sup>

El microscópico tamaño de las esporas fúngicas facilita su dispersión en el aire y con ello la posible contaminación de los productos alimenticios destinados a los hombres y a los animales, principalmente cuando son almacenados durante un cierto período de tiempo. En estas condiciones si el grado de humedad y la temperatura que se alcanza es adecuada, se manifiesta un crecimiento del microorganismo, los alimentos presentan entonces un aspecto mohoso y características organolépticas desagradables, descendiendo por otra parte su poder nutritivo, por lo que deja de ser adecuado para su consumo.

Algunas especies de hongos son capaces de elaborar en su metabolismo sustancias nocivas para el hombre y los animales, llamadas micotoxinas, que transfieren al alimento. Dichas sustancias no sufren pérdida de su actividad, en su mayoría, si son sometidas a procesos de elevado calentamiento, por lo que su peligrosidad es más manifiesta. Cuando el hongo ha producido la toxina y ésta pasa al medio de cultivo (alimento, por ejemplo) aunque al agente microbiológico desaparezca, la toxina permanece y puede ser causa de micotoxicosis.

Denominamos micotoxicosis a las enfermedades causadas en el hombre y en los animales por la ingestión de alimentos que contienen sustancias tóxicas elaboradas por hongos.

Las micotoxicosis se caracterizan por:

- No ser enfermedades transmisibles.
- Los antibióticos ejercen bajos efectos en la remisión de la enfermedad.
- La enfermedad es estacional. Se establece una correlación entre las condiciones climáticas que favorecen la producción de una toxina por un determinado hongo y la instauración de un proceso clínico.
- Se asocia la iniciación de la sintomatología al consumo del alimento específico.

— En el alimento sospechoso aparecen características de enmohecimiento.<sup>55</sup>

En la última década se han llevado a cabo gran cantidad de investigaciones referentes a las micotoxinas y a los efectos consecuentes a su ingestión, siendo publicados diversos trabajos a este respecto entre los que destacan los de CHRISTENSEN<sup>30</sup>, HESSELTINE<sup>62</sup>, PURCHASSE<sup>82</sup>, SCOTT<sup>89</sup>, MOREAU<sup>76</sup>, STOLOFF<sup>94</sup>, NEWBERNE<sup>77</sup>.

La ingestión de micotoxinas, según la cantidad de alimento contaminado consumido, puede ocasionar dos tipos de procesos: agudos y subagudos o crónicos, siendo estos últimos los más frecuentes. Sobresalen por su importancia la aparición de procesos cancerígenos. Los principales síntomas se resumen en la tabla núm. 1.

En la tabla núm. 2, se señalan las principales micotoxinas carcinogénicas, la dosis letal, los tejidos afectados y la lesión que se manifiesta en ellos.

El diagnóstico de una micotoxicosis no es fácil y a ello contribuye la dificultad de poder evidenciar el agente etiológico por laboratorios no especializados y el hecho de que la sintomatología que se manifiesta no es específica para cada tipo de toxina. Por otra parte el que tan sólo se sospeche que un enfermo presenta una intoxicación de origen fúngico cuando las restantes causas potenciales han sido rechazadas o cuando se observa que el alimento

TABLA I

## EFECTOS TÍPICOS DE LAS MICOTOXINAS

| CRÓNICOS   | AGUDOS                   |
|--|--------------------------|
| Hepatoma   | Hemorragia               |
| Nefritis   | Diarrea                  |
| Irritación gástrica  | Temblores y convulsiones |
| Infiltración grasa del hígado                                      | Pérdida de apetito       |
| Dermatosis   | Edema                    |
| Necrosis de membranas mucosas                                      | Náuseas y emesis         |
| Cambios estrogénicos   | Letargias                |
| Abortos  | Muerte                   |
| Teratogenia  |                          |
| Ataxia   |                          |
| Gangrena de extremidades   |                          |
| Lesiones del conducto biliar                                       |                          |
| Inhibición de la síntesis proteica                                 |                          |
| Destrucción de células proliferativas<br>del tejido hematopoyético |                          |
| Fotosensibilidad   |                          |
| Alucinaciones  |                          |
| Pérdida de peso  |                          |
| Muerte   |                          |

\* Según Hesselinc (1974) (62)

ingerido presenta enmohecimiento y dificulta el conocimiento de las micotoxicosis y con ello su diagnóstico.

## AFLATOXINAS

Son potentes hepatotoxinas que se citan entre los principales agentes

carcinogénicos conocidos. Químicamente presentan estructura difumarcumarínica y observadas al ultravioleta se diferencian en dos grandes grupos según presenten fluorescencia azul o verde. Incluimos en el primer apartado a las aflatoxinas B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub> y en el segundo a las G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub>.

TABLA 2

## MICOTOXINAS CARCINOGENICAS \*

| <i>Micotoxina</i>         | <i>Detectada en sustrato natural</i> | <i>Tejido afectado</i>                               | <i>Dosis**</i>            | <i>Tipo de lesión</i>        |
|---------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------|------------------------------|
| Aflatoxina B <sub>1</sub> | Si                                   | Hígado, Riñón, Tráquea, Tejido subcutáneo            | 0,5-1,5 ppm en rata       | Hepatoma, sarcoma subcutáneo |
| Aflatoxina G <sub>1</sub> | Si                                   | Hígado, Riñón, Glándulas, Esófago, Tejido subcutáneo | 1-3 ppm en rata           |                              |
| Esterigmatocistina        | Si                                   | Hígado, Tejido subcutáneo                            | 30-100 ppm en ratón       | Hepatoma                     |
| Luteoskirina              |                                      | Hígado   | 50-100 ppm en ratón       | Hepatoma                     |
| Cicloclorotina            |                                      | Hígado   |                           | Hepatoma                     |
| Patulina                  | Si                                   | Tejido subcutáneo                                    |                           | Sarcoma subcutáneo           |
| Acido penicilico          | Si                                   | Tejido subcutáneo                                    |                           | Sarcoma subcutáneo           |
| Rugulosina                |                                      | Hígado   | 200 ppm en ratón          | Hepatoma                     |
| Griseofulvina             |                                      | Hígado   | 5.000-10.000 ppm en ratón | Hepatoma                     |

\* Según Epomoto y Saito (1972) <sup>12</sup>

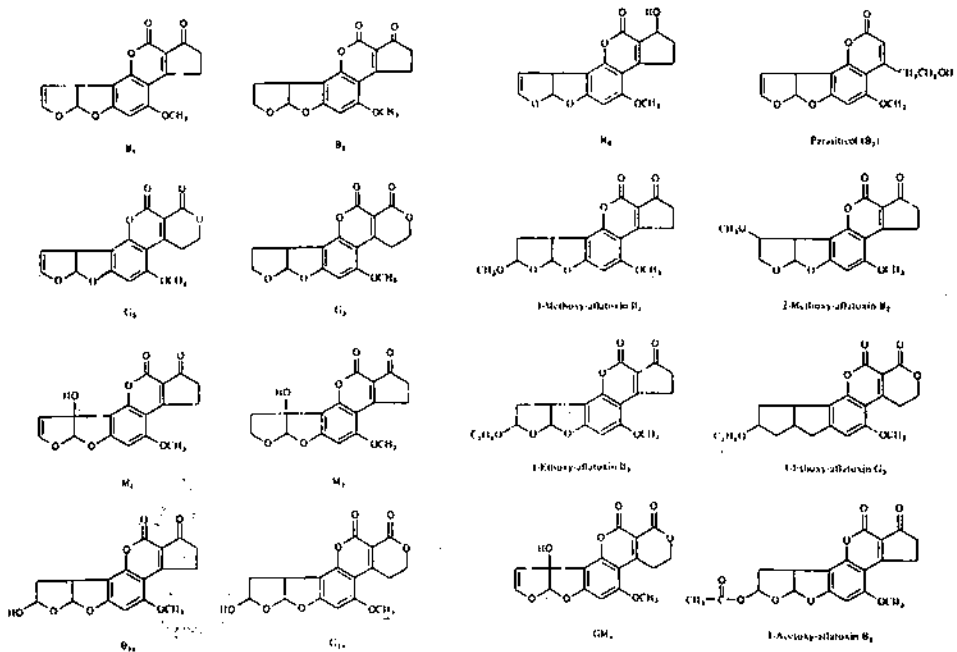
\*\* Dosis oral carcinogénica por día

Estas toxinas pueden aislarse de una misma cepa o de cepas diferentes, variando la proporción en que se presentan. HESSELTINE<sup>62</sup> demostró a este respecto que la presencia de la aflatoxina G<sub>1</sub> no condicionaba la de la B<sub>1</sub> y que algunos aislamientos producen las cuatro principales aflatoxinas aunque a diferente concentración.

Otras aflatoxinas son la M<sub>1</sub> y la M<sub>2</sub>, la primera se define como producto del metabolismo de la B<sub>1</sub> y se origina en animales, se aísla generalmente de leche y de orina, hallándose también en cultivos de *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*<sup>77</sup>. Su actividad es igual que la

de la B<sub>1</sub> de la que deriva como ella y presenta propiedades carcinogénicas. WOGAN<sup>111</sup> señaló que la incidencia de la B<sub>1</sub> en carne no era frecuente en tanto que su producto de metabolismo, la aflatoxina M<sub>1</sub>, es común en la leche.

La M<sub>2</sub> difiere químicamente de la M<sub>1</sub> en la sustitución de un grupo furano terminal. La fluorescencia que presentan las aflatoxinas M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> es aproximadamente tres veces la de la aflatoxina B<sub>1</sub><sup>65</sup>. Junto a las aflatoxinas tipo citadas, se han aislado la B<sub>2a</sub> y la G<sub>2a</sub> que presentan un grupo hidroxilo en la posición 2 del ciclo furano<sup>50</sup>. La importancia de esta hidroxilación radica en que es-



Estructura química de las aflatoxinas y sus metabolitos.<sup>77</sup>

tos derivados no son virtualmente tóxicos, siendo el paso a esta forma el posible mecanismo de desintoxicación del huésped. DETROY y cols.<sup>43</sup> señalan a este respecto una disminución del poder letal de las aflatoxinas y denominan al derivado obtenido aflatoxicol.

Los principales hongos productores de aflatoxinas pertenecen al grupo de *Aspergillus flavus*, destacando las especies *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. Numerosas cepas de estas especies se aíslan del suelo, aire, semillas, productos almacenados y alimentos en diversas partes del mundo. En relación a este último sustrato se ha demostrado su presencia en Africa<sup>77</sup>, India<sup>70</sup>, Asia del Sur<sup>71</sup> y EE.UU.<sup>77</sup>.

El mínimo grado de humedad para favorecer el adecuado crecimiento del *Aspergillus flavus* se cifra en un 85 % de humedad relativa. Para la producción de aflatoxina el mínimo, el óptimo y el máximo de temperatura se sitúa en los 12, 27 y 42º C respectivamente. Estas cifras se alcanzan fácilmente en granos y cereales almacenados sobre todo en climas templados y húmedos como España y con ello se facilita la contaminación de los productos. M. Illa, 1976, ha demostrado que cepas de *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus* son capaces de crecer y producir aflatoxinas en féculas con un contenido de humedad permitido por las diferentes Farmacopeas<sup>66</sup>.

En el laboratorio los cultivos de estos hongos en estado puro pueden

formar aflatoxinas a las veinticuatro horas, alcanzando un máximo de producción a los 10 días. Estudios recientes<sup>66</sup> ponen de manifiesto que un cultivo demasiado prolongado de las cepas, produce una metabolización posterior de las aflatoxinas descendiendo su poder toxicogénico.

Entre los metabolitos tóxicos producidos por *Aspergillus parasiticus* se halla el denominado parasiticol que podría ser considerado el precursor de la aflatoxina B<sub>1</sub>. Químicamente se asemeja a la aflatoxina B<sub>1</sub>, pero difieren en que poseen un grupo de etanol en lugar del ciclo pentano. Este metabolito fue también aislado de un cultivo de *Aspergillus flavus* y se le denominó aflatoxina B<sub>3</sub><sup>61</sup>.

Para la síntesis en el laboratorio de aflatoxinas<sup>42</sup> se ensayaron varios posibles precursores, determinándose que la fenilalanina y el ácido sikínico aparecían implicados en la formación de las toxinas, pudiéndose precisar la naturaleza de su biosíntesis. Se han identificado 12 compuestos estructuralmente relacionados con la configuración de las aflatoxinas, BÜCHI & RAE<sup>16</sup> describieron con detalle su estructura. Por otra parte WOGAN<sup>111</sup> llevó a cabo la investigación del metabolismo en los sistemas biológicos.

PONG y WOGAN<sup>81</sup> compararon la toxicidad de las aflatoxinas sintéticas M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> (racémicas) con las naturales (no racémicas).

Se han realizado numerosos estudios relativos al análisis de las aflatoxinas<sup>6, 67, 81</sup>, destacando el de THOMAS y cols.<sup>98</sup> quienes propusieron un sistema de extracción a base de una mezcla de etanol y agua que permite la obtención de aflatoxinas puras destinadas a la investigación. El extracto obtenido se somete a la acción del exano y los pigmentos se precipitan con carbonato de cobre. Las aflatoxinas son extraídas con cloroformo y detectadas por cromatografía en capa fina. La sensibilidad es de 2 g/Kg.

La intoxicación aparece principalmente en los animales jóvenes que presentan un elevado grado de susceptibilidad. Los machos son más afectados que las hembras. Ataca fundamentalmente a polluelos, patos, perros, pavos, vacas, cerdos y ovejas y a este respecto se han elaborado numerosos estudios.<sup>27, 51</sup>

CAMPBELL y cols.<sup>25</sup> señalaron los efectos que pueden seguir al consumo de alimentos contaminados y que afectan no sólo a los animales sino también al hombre al que pueden ocasionar encefalitis y hepatitis.

En general, los signos clínicos comunes a todas las aflatoxicosis estudiadas se podrían resumir en: pérdida de apetito, pérdida de peso, anormalidades neurológicas, efectos sobre el hígado, hemorragias en el tracto gastrointestinal, ictericia de membranas mucosas, convulsiones y muerte.

El síndrome patológico de mayor

importancia clínica para el diagnóstico de una aflatoxicosis es su acción sobre el hígado. Como hemos indicado pueden instaurarse procesos agudos y crónicos. En el primer caso el hígado presenta tonalidades pálidas, microscópicamente se observan necrosis difusas y centrolobulares así como acumulación de grasas. Entre las manifestaciones crónicas, la cirrosis es el síntoma fundamental. Las células del hígado se necrosan en menor grado que en los procesos agudos pero presentan fibrosis periportal y proliferación del conducto biliar.

Se ha demostrado<sup>77</sup> que una prolongada exposición a bajos niveles de aflatoxina puede producir en algunas especies de animales un descenso de su resistencia frente a ciertos microorganismos patógenos con el consiguiente aumento de su sensibilidad a una determinada enfermedad. Estas experiencias permiten deducir que aún en el caso en que no se produzca la muerte del animal que haya ingerido alimentos contaminados, éste queda inmunodeprimido y es fácilmente atacado por otros microorganismos.

La susceptibilidad de los animales frente a estas micotoxinas está relacionada con la especie y así se ha comprobado que mientras en patitos de un día la aflatoxina B<sub>1</sub> es rápidamente metabolizada, en ratas se almacena en el hígado y puede desencadenar un ataque primario en los tejidos, aún pasado cierto tiempo desde la ingestión de la afla-

toxina, puede transferirse a los tejidos y a productos de secreción de los animales (leche, orina, etc.). Experimentalmente se ha observado que las aflatoxinas y sus metabolitos pueden pasar a la sangre, órganos y tejidos del cerdo, aves de corral, etc.<sup>6, 69, 116</sup>

Basándose en los estudios de carcinogénesis química, BOYLAND<sup>11</sup> apuntó la posibilidad de que los compuestos químicos fueran una causa fundamental en el 90 %, al menos, de los cánceres que se manifiestan en el hombre. Este hecho unido a la influencia del clima y a la no uniformidad en la proporción de la mortalidad por cáncer, fue objeto de un estudio por OETTLER<sup>79</sup>, quien aplicando los criterios anteriores a la investigación de las enfermedades hepáticas, citó la incidencia de los tumores de hígado fundamentalmente en grupos étnicos en los que la malnutrición, los parásitos, la hepatitis viral y el alcoholismo crónico junto a los alcaloides y otras toxinas eran las causas de los procesos. Estas observaciones coincidieron con los primeros estudios sobre las aflatoxinas y su aislamiento a partir de cacahuetes consumidos en grandes áreas mundiales<sup>64, 91</sup> en la que las enfermedades del hígado y el carcinoma hepático son frecuentes, determinando su posible relación, hecho que permitió un gran avance en el conocimiento de las aflatoxinas.

Estas micotoxinas han sido aisladas virtualmente en todos los ali-

mentos del mercado. Su presencia es masiva en zonas africanas en las que las condiciones climáticas son especialmente idóneas para el crecimiento de los hongos en las que los métodos de cosecha y almacenamiento son aún muy primitivos.

Algunos investigadores<sup>85</sup> señalan que la relación aflatoxina-enfermedad hepática no es totalmente válida, pero los estudios más recientes nos inclinan a pensar en esta posible causa de las anomalías en el hígado ya que la dependencia de esta sintomatología a la ingestión de aflatoxinas es un hecho demostrado, un ejemplo de ello es el estudio de CAMPBELL y cols.<sup>25</sup>. Observaron que entre los individuos de una población existía una correlación entre una alta incidencia de enfermedades del hígado y el consumo de cacahuetes contaminados.

Por otra parte ROBINSON<sup>86</sup> publicó la casuística clínica de cirrosis infantil en la India, discutiendo la posibilidad de que las micotoxinas fueran su agente etiológico. Se procedió al análisis de 43 muestras de leches de madres de niños afectados hallando en un número significativo de los casos, manchas de fluorescencia y valores de Rf que indicaban contaminación por aflatoxina B<sub>1</sub>. Junto a ello 50 muestras de orina de los mismos niños presentaron positividad para la aflatoxina B<sub>1</sub>.

Los trabajos de SHANK<sup>91, 156</sup> ponen en evidencia que la aflatoxina juega un papel fundamental en las enfermedades agudas y crónicas del hí-

gado, en poblaciones del sudoeste asiático. La autopsia de los pacientes demostró la presencia de cantidades determinadas de aflatoxina en los tejidos, cuando fallecían por encefalopatía aguda y por degeneración grasa del hígado y riñones.

De todo lo expuesto se deduce que la presencia de aflatoxina en un alimento determina un grave riesgo para la salud humana y graves consecuencias económicas, en cuanto que al afectar al ganado disminuye la producción de carne y leche aun en el caso en que no se llegue a desencadenar la muerte de los animales afectados.

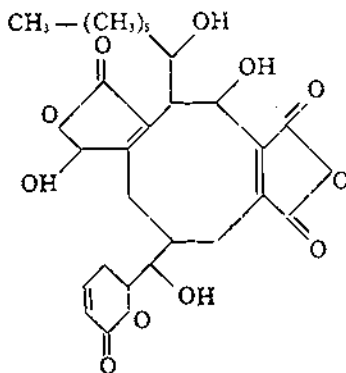
#### RUBRATOXINAS

Las rubratoxinas por su estructura química se diferencian en dos grupos: rubratoxina A y rubratoxina B.<sup>109</sup>

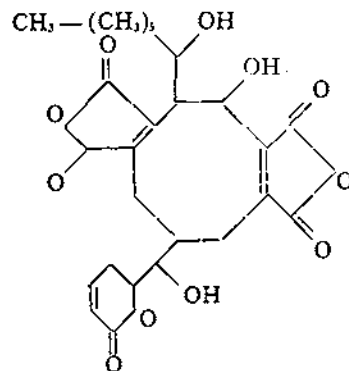
Son las principales sustancias tóxicas elaboradas por cepas de *Peni-*

*cillium rubrum*, pero se desconoce con exactitud su distribución en los alimentos y piensos. Entre los escasos trabajos dedicados al tema cabe señalar las investigaciones llevadas a cabo por WOGAN y cols.<sup>113</sup> en condiciones controladas de cultivo.

SIPPEL y cols.<sup>92</sup> aislaron 13 cepas de hongos diferentes a partir de muestras de maíz tóxicas, pero de ellas sólo las 2 correspondientes a *Aspergillus flavus* y *Penicillium rubrum*, poseían capacidad para producir anomalías patológicas e incluso la muerte de los animales de experimentación. Estudios posteriores demostraron que las cepas de *Penicillium rubrum* eran considerablemente más tóxicas que las de *Aspergillus flavus*. Un ejemplo de estas investigaciones es el hecho de que al alimentar a un grupo de cerdos durante un periodo de cinco días con dosis de 7 a 8 libras de maíz contaminado con *Aspergillus flavus* se provocaba un 100 % de mortalidad, en tanto que bastaban dosis de



Rubratoxina A



Rubratoxina B

media libra de maíz conteniendo *P. rubrum* toxicogénico para conseguir la misma letalidad en un periodo de sólo 24 horas.

Las cepas de *Penicillium rubrum* y *Aspergillus flavus* aisladas por BURNSIDE y cols.<sup>21</sup> también de muestras de maíz tóxico y cultivadas en condiciones adecuadas se vió que eran capaces de elaborar sustancias tóxicas que resultaron letales para ratas, caballos, cerdos y embriones de pollo.

FORGACS & CARLL<sup>56</sup> han descrito la aparición de hemorragias en aves de corral relacionados con la administración de alimentos contaminados con estirpes de *Penicillium rubrum* y *Penicillium purpurogenum*, especie íntimamente relacionada con el *Penicillium rubrum*.

Posteriormente al descubrimiento e identificación química de las aflatoxinas en el año 1960, se observó que las toxinas elaboradas por *Penicillium rubrum* actuaban sinérgicamente con ellas. Se demostró que aunque las aflatoxinas inducen muchas de las manifestaciones provocadas en el caso de la hepatitis X, sólo la acción sinérgica de la aflatoxina B y la rubratoxina B provocan el amplio espectro de síntomas que caracterizan la enfermedad.<sup>77</sup>

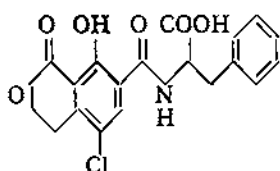
#### OCHRATOXINAS

Son compuestos tóxicos elaborados por especies del grupo *Aspergillus ochraceus*<sup>77, 89</sup> y especies del género *Penicillium*.<sup>34, 89, 90, 106</sup>

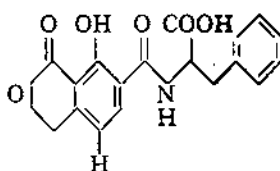
Químicamente son derivados dihidroxicumarínicos, diferenciándose en ochratoxina A y ochratoxina B. Algunos autores mencionan también la existencia de la ochratoxina C.<sup>73</sup> Las ochratoxinas presentan un grupo 7 carboxi unido al 1-fenilalanina, en tanto que las ochratoxinas B son derivados no clorados y poseen un menor grado de toxicidad. Los ésteres etilo y metilo de ambas ochratoxinas son también tóxicos y han sido aislados de cultivos de *Aspergillus ochraceus*.<sup>77</sup> La disociación del hidroxilo fenólico es indispensable para el desencadenamiento del proceso tóxico.<sup>33</sup>

Las ochratoxinas A se elaboran naturalmente sobre sustancias enmohecidas asociadas al crecimiento del *Penicillium viridicatum*, hongo que produce también citrinina. La ochratoxina A es la micotoxina más estable a la acción del calor y así se puso de manifiesto en las experiencias llevadas a cabo por SCOTT y cols.<sup>89</sup> quienes detectaron la presencia de la ochratoxina en 18 de las 29 muestras de trigo analizadas que previamente habían sido sometidas a un tratamiento térmico elevado. La concentración era del orden de 0,03 a 27 ppm.

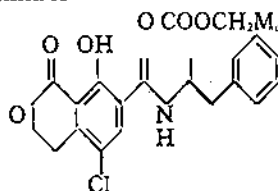
Es frecuente en trigo almacenado a 12-25°C cuya humedad es del 22 % ya que en estas condiciones el *Penicillium viridicatum* compete con la micoflora nativa y produce grandes cantidades de agentes tóxicos. También se ha evidenciado la presencia de ochratoxinas en cultivos de ce-



Ochratoxina A



Ochratoxina B



Ochratoxina C

pas de *Aspergillus ochraceus* y *Penicillium viridicatum* aislados de varios sustratos como judías secas,<sup>74</sup> jamón curado,<sup>53</sup> arroz<sup>53</sup> y cacahuetes.<sup>49</sup>

Cuando la ochratoxina es administrada a dosis bajas al ganado vacuno, el producto de su hidrólisis aparece en la orina y también en otras secreciones como la leche<sup>11</sup> en ratas se encuentra en orina y heces.<sup>59</sup>

Los principales cambios patológicos consecuencia de la ingestión de grandes dosis de ochratoxinas se podrían resumir en: necrosis del epitelio tubular renal y de las células periportales del hígado y enteritis.<sup>47, 105</sup>

Las investigaciones sobre los efectos de estas toxinas han demostrado su implicación en la enfermedad de cerdos daneses conocida con el nombre de «nefropatía del cerdo», que puede ser experimentalmente reproducida en ratas y cerdos que se alimentan de cebadas infectadas con

*Penicillium viridicatum*.<sup>59</sup> Este hecho ha sido también demostrado en Islandia<sup>17</sup> y en EE. UU.<sup>28</sup> pero con maíz. Un nivel adecuado de toxina en los alimentos determina nefropatías al cabo de tres o cuatro meses.<sup>59</sup> Una dosis oral diaria de 1 mg. por kg. causa la muerte de los animales a los seis días, precedida de síntomas de anorexia, depresión, diarrea, fiebre, polidipsia, poliuria, deshidratación y postración.<sup>97</sup>

Las toxinas inducen afección de tipo renal en las ratas.<sup>76</sup>

La resistencia a la intoxicación depende como en las anteriores toxinas citadas, de la raza y así, por ejemplo, se ha demostrado que los perros son más sensibles a las ochratoxinas que los cerdos, ya que a dosis orales de 0,3 mm./kg. sobreviven de 11 a 15 días, aunque se registren graves afecciones renales.<sup>96, 97</sup>

En aves, ocasiona una disminución del crecimiento, así como lesiones hepáticas y renales y enteritis.<sup>80</sup> En las investigaciones llevadas a cabo

con pollitos a los que se les administraban los alimentos mezclados con cultivos de *Aspergillus sulphureus* capaces de producir niveles diarios de ochratoxina A, de 1,2 a 2,4 ppm., se puso de manifiesto su acción sobre la disminución de peso del cuerpo, retraso de la madurez sexual y reducción de la producción de huevos, destacando un elevado porcentaje de mortalidad y morbilidad.<sup>29</sup> Estos mismos efectos se han observado en pollos alimentados con dietas cuyo contenido en ochratoxina A era de 0,5 ppm.<sup>73</sup> También se ha demostrado su capacidad de provocar abortos en ganado bovino.<sup>77</sup>

La capacidad embriotóxica de la ochratoxina A se manifiesta en ratas a las que una mínima dosis adicional al décimo día de la gestación provoca la muerte de los fetos. Inyectada intraperitonealmente y a los 7-12 días de gestación una dosis de 5 mg./kg. aumenta notablemente la mortalidad prenatal, las malformaciones fetales y disminuye el peso del feto.<sup>60</sup>

En relación con las experiencias realizadas en pollitos de un día, se ha cifrado la  $DL_{50}$  de la ochratoxina A, en 166  $\mu$  y para la ochratoxina C, en 216  $\mu$ , determinándose que estos animales de experimentación son los más idóneos para los ensayos con ochratoxinas<sup>32</sup> BULLERMAN y cols.<sup>18, 19</sup> observaron que con cuatro extractos de hongos aislados de quesos y capaces de producir ochratoxina A, se causaba una mortalidad en embriones de pollo del 100 %.

NOTORI y cols.<sup>78</sup> examinaron 33 cepas de *Aspergillus ochraceus* aisladas de alimentos en el Japón y hallaron que dos de las cepas elaboraban ochratoxina A, en tanto que las restantes producían ácido penicílico. Asociaron la toxicidad de estas cepas con el ácido penicílico que presenta capacidad carcinogénica y pensaron que estos metabolitos eran más importantes que la ochratoxina A como agentes causales de micotoxicosis.

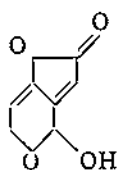
En la importancia de estas ochratoxinas para el hombre, no sólo desde el punto de vista económico, en que causa una gran pérdida en la ganadería, sino también desde el más importante de la salud pública, debemos resaltar que se ha demostrado la capacidad de difusión de la toxina al hombre a través del consumo de carne de cerdo contaminada.<sup>76</sup> Por otra parte DOSTER y cols.<sup>47</sup> aportaron que en las truchas las ochratoxinas A son metabolizadas y excretadas en forma de sustancias no tóxicas, solubles en el agua.

Para la detección y determinación cuantitativa de las ochratoxinas A se han publicado diversos métodos.<sup>31, 69</sup>

#### PATULINA

Su estructura química es fundamentalmente una lactona instaurada y en ello se asemeja a determinadas sustancias cancerígenas.

Fue considerada al principio como un antibiótico, posteriormente se comprobó su acción tóxica. Los principales productores de patulina son un gran número de especies de *Penicillium* y *Aspergillus* entre los que destacan el *Penicillium expansum*<sup>73</sup> y el *Penicillium urticae*<sup>59</sup> y junto a ellos el *Byssochlamys nivea* (= *Paecilomyces varioti*) y el *B. ful-*



*va*.<sup>34</sup> Se han aislado de productos enmohecidos espontáneamente, derivados fundamentalmente de trigo y otros cereales.<sup>73</sup>

La patulina reacciona con  $\text{SO}_2$ <sup>59</sup> y su actividad antibacteriana desaparece en presencia de la vitamina B<sub>1</sub>.<sup>159</sup> ESCOULA<sup>54</sup> ha llevado a cabo numerosos estudios sobre la influencia del ácido propiónico y fórmico en la producción de patulina por *B. nivea*, ya que ambos compuestos pueden retrasar su crecimiento e inhibir la producción de patulina.

La cinética de destrucción de la patulina en solución acuosa por el calor ha sido objeto de diversos estudios.<sup>59</sup> Después de una administración oral la toxina no puede ser detectada en el cuerpo de ratones y conejos,<sup>59</sup> los productos metabólicos se desconocen, pero in vitro se conoce su inactivación en el riñón, en

la sangre, en el hígado y en otros tejidos.<sup>77</sup>

Los principales signos tóxicos observados son, parálisis de los nervios motores y convulsiones.

En el Japón se ha considerado a esta toxina implicada en la muerte del ganado que consumía cebada de la que posteriormente se pudo aislar el *Penicillium urticae*, capaz de producir la toxina en medios de cultivo y sobre cebada, puede ser letal para ratones y toros.<sup>76</sup>

La LD<sub>50</sub> oral en ratón fue cifrada en 35 mg./kg.<sup>77</sup> y en 170 mg/kg. en pollos.<sup>77</sup> Otras experiencias demuestran que la frecuencia en la administración es un factor condicionante para determinar el grado de toxicidad y así se observó que 0,5 mg. administrados por vía oral a dosis distantes entre sí dos semanas causaban edema de pulmón y muerte, en ratas,<sup>59</sup> en tanto que las tomas de 0,2 mg. diarios a lo largo de seis semanas en pollos desarrollaban afecciones hepáticas<sup>59</sup> cuando la experiencia se realiza a lo largo de 61-64 semanas, dos veces por semana inyectando 0,2 mg. por vía subcutánea las ratas presentan sarcomas en el lugar de la infección.<sup>44</sup> Estos datos permiten deducir el interés de la toxina para el hombre ya que ponen de manifiesto su potencial actividad carcinogénica.

Los métodos de análisis de la patulina en granos y productos almacenados se basan en cromatografía de gases y de capa fina y fueron descritos por diversos autores.<sup>77</sup>

## CITREOVIRIDINA

A lo largo de varios años se aisló en Taiwan y Japón, a partir de arroz amarillento, un hongo denominado *P. toxicarium* Myaiki que posteriormente se identificó con el *Penicillium citreo-viride* Biourge. Numerosos estudios sobre la nutrición han determinado que este arroz contaminado producía efectos tóxicos sobre la rata debido a la presencia de una sustancia tóxica a la que se denominó citreoviridina.<sup>63</sup>

Los efectos toxicológicos se manifiestan en agudos envenenamientos que se caracterizan por una progresiva parálisis, vómitos, convulsiones y desórdenes respiratorios. En un último estadio se manifiestan disturbios cardio-vasculares, parálisis flácida e hipotensión seguida de diarrea, coma, paro respiratorio y muerte. Estos síntomas son muy semejantes a los que se desencadenan en animales afectados de beriberi. Junto a la sintomatología señalada no se observan cambios notables en la histopatología.

Aunque el beriberi se haya descrito como una deficiencia de tiamina, URAGUCHI cita la evidencia de que las vitaminas B y C juegan un papel secundario en esta enfermedad<sup>103</sup> y sugiere la posible influencia de una micotoxicosis, hecho que viene reforzado por la estrecha relación que existe entre las partes del mundo en que se ingiere arroz y las zonas donde se presenta preferentemente la enfermedad. UENO<sup>99</sup>

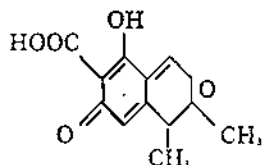
ha demostrado una sintomática y toxicológica relación entre la citreoviridina y el beriberi cardíaco entre los animales.

## CITRININA

Químicamente es un compuesto cíclico de bajo peso molecular y con un grupo carboxílico libre, su biosíntesis está parcialmente determinada.<sup>15, 59</sup>

Esta toxina es elaborada por un número de especies de *Penicillium* y *Aspergillus* incluyendo fundamentalmente al *P. citrinum* y al *P. viridicatum*.<sup>5, 89, 90</sup>

Ha sido detectada en granos almacenados enmohecidos que contenían también ochratoxina A. En el Cana-



dá de 18 muestras de cereales estudiados con aspecto mohoso, trece poseían citrinina en una concentración de 0,08-80 ppm.<sup>90</sup> En Dinamarca se ha aportado una experiencia en la que de 33 muestras analizadas, 19 contenían ochratoxina A, de las cuales tres la presentaban en unos niveles de 0,16-2 ppm. Estas muestras se obtuvieron de granjas en las que se habían observados casos de nefropatías en cerdos.<sup>59</sup>

La citrinina puede reaccionar con

determinados compuestos. En presencia de cisteína disminuye su actividad antibacteriana y puede unirse a la fracción albumínica de la sangre.<sup>41</sup>

Esta toxina es fundamentalmente nefrotóxica para los animales de laboratorio e induce un síndrome comparable a la nefropatía del cerdo cuando consumen niveles de 200-400 ppm. durante uno o dos meses.<sup>59</sup>

En el año 1953 un grupo de investigadores japoneses descubrió que en el arroz importado de Tailandia se aislaba el *Penicillium citrinum*, con capacidad toxicogénica.<sup>77</sup> Esta especie pudo ser posteriormente aislada en todas las zonas productoras de arroz del mundo. Se demostró que los ratones y perros que consumían arroz contaminado con *Penicillium citrinum* presentaban graves afecciones necróticas.<sup>88</sup>

La DL<sub>50</sub> establecida para ratas, ratones, conejos y hamsters se ha determinado por inyección subcutánea de 35 a 67 mg./kg., según la especie. Administrada intraperitonealmente varía de 30 mg./kg. en ratones a 50 mg./kg. en conejos.<sup>77</sup>

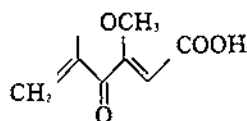
#### ACIDO PENICÍLICO

Al igual que la patulina, químicamente es una lactona instaurada y fue considerada como un antibiótico. En solución presenta dos formas tautómeras, una abierta o forma ceto y otra cerrada o lactona.

El ácido penicílico es elaborado

por varias cepas de *Penicillium* y *Aspergillus*, destacando el *Penicillium puberulum*, *Penicillium martensi*, *Penicillium palitans*, *Penicillium cyclopium* y el *Aspergillus ochraceus*.<sup>39</sup>

Se ha podido extraer de diversos sustratos. SNOW y cols.<sup>93</sup> detectaron 0,11-0,22 ppm. del ácido en dos muestras de trigo enmohecido, se aisló también de granos de maíz almacenados a temperaturas de 1-10° C. Se ha demostrado su presencia en car-



nes, harinas y jugos de naranja.<sup>36</sup> BULLERMAN lo identificó en un queso enmohecido guardado a 5° C, durante seis semanas.<sup>20</sup> Ha sido extraído también de judías secas a niveles de 11-179 µ/kg.<sup>59</sup>

La producción de la toxina se halla favorecida a baja temperatura (15-22° C), por lo que en un pienso en el que el enmohecimiento no es aún visible puede haberse elaborado ya el agente tóxico en cantidad suficiente como para ser peligroso para las aves de corral.<sup>59</sup>

A dosis letales el ácido penicílico induce la degeneración grasa del hígado en las codornices y la necrosis de sus células en el ratón.<sup>39</sup> Estudios farmacológicos han demostrado que posee efectos vasodilatadores y anti-diuréticos.<sup>59</sup> Dada su elevada toxicidad a los niveles farmacológicamente activos, el ácido penicílico no se debe administrar

como antibiótico.<sup>59</sup> El principal interés toxicológico de esta toxina reside en su potencial poder carcinogénico, demostrado por su capacidad de producir sarcomas en ratones inyectados subcutáneamente dos veces por semana a dosis de 1 mg. y por espacio de 64 semanas.<sup>44</sup>

La toxicidad oral es baja cifrándose en 600 mg./kg. la LD<sub>50</sub> en ratón,<sup>59</sup> ensayada en embrión de pollo la toxicidad es también reducida.<sup>39</sup>

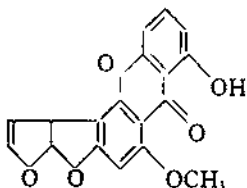
Para la determinación de la presencia de la toxina se han descrito diferentes métodos cromatográficos.<sup>37, 59</sup>

#### ESTERIGMATOCISTINA

Su estructura química se basa en un núcleo de xantona unido a un bifurano.

Es un precursor de la aflatoxina B<sub>1</sub>, siendo 125 veces menos efectivo en la inducción de hiperplasias en hígados de patitos.<sup>70</sup>

Se ha extraído a partir de cultivos



de *Aspergillus versicolor*, *nidulans*, *flavus*, *rugulosus* y *Penicillium luteum*<sup>42, 59</sup> aislados de los más diversos sustratos como maíz, judías secas, carnes ahumadas, etc. También se ha encontrado en muestras de tri-

go en una proporción de 0,3 ppm.<sup>76</sup> y en el café en 1143 ppm.<sup>83</sup>

El más notable de los efectos fisiológicos de la esterigmatocistina es su carcinogenicidad, al ser incorporada a la dieta de los ratones a dosis diarias de 0,15-2,15 mg./kg. se manifiesta la formación de un carcinoma hepatocelular. Presenta también propiedades carcinogénicas cuando se aplica en forma tópica a las ratas.<sup>73</sup>

Se han publicado diversos métodos de estudio para el análisis de la toxina en granos contaminados.<sup>59</sup>

#### LUTEOSKIRINA Y CICLOCLOROTINA

Las investigaciones dirigidas al estudio del agente causal de graves cirrosis y hepatomas en ratas alimentadas con arroz enmohecido, permitió poner de manifiesto la presencia de estirpes de *Penicillium islandicum*, productoras de toxinas como la luteoskirina y sus péptidos conteniendo clorina denominados cicloclorotina. Ambos tóxicos son carcinogénicos y afectan fundamentalmente al hígado.<sup>52</sup> La administración de luteoskirina desencadena una necrosis del hígado, en tanto que la cicloclorotina da lugar a fibrosis y cirrosis hepática. La luteoskirina afecta la formación mitocondrial<sup>77</sup> ya que se une a la molécula del DNA e inhibe la síntesis del RNA en los tumores celulares<sup>101</sup> por lo que presenta cierta capacidad antitumoral<sup>102</sup>

Otra toxina implicada en este tipo

de intoxicaciones es la islanditoxina, descrita por MARUMO,<sup>72</sup> su estructura química se asemeja a la cicloclorotina.<sup>103</sup>

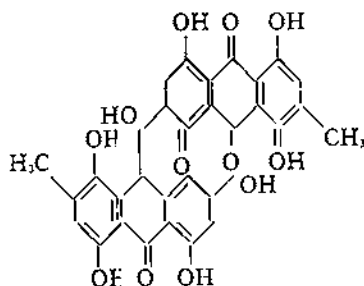
Por medio de estudios recientes se ha observado que los factores externos<sup>77</sup> influyen en la producción de las toxinas y así la toxicidad decrece según que el sustrato sea arroz, cebada, trigo, maíz, en el orden establecido. La adición de aminoácidos al medio de cultivo, incluyendo asparagina, glutamina y malonato, favorece la producción de luteoskirina y otros pigmentos. Los aminoácidos pasan a formar parte de la molécula de luteoskirina y de la estructura química de los compuestos relacionados.<sup>77</sup>

La toxicidad de la luteoskirina varía según la forma de administración.<sup>77</sup> En ratones, la  $DL_{50}$  por vía intravenosa es de 6,65 mg/kg, e intraperitonealmente es de 40,8 mg/kg, por vía subcutánea 147 mg/kg y por vía oral de 221 mg/kg. La inoculación subcutánea de dosis correspondiente a la décima parte de la letal a lo largo de varios días produce el mismo efecto que la administración en una sola toma de la dosis letal. Existe una disminución de la resistencia a la intoxicación en el caso de animales adultos y machos.

El efecto patológico de la luteoskirina reside primariamente en el hígado, siendo semejante en ratas, ratones, conejos y monos. La aparición de manchas amarillentas en el hígado se pone de manifiesto a las 24 horas de exposición al tóxico. Se

aprecian marcadas necrosis centrolobulares y degeneración grasa del hígado con manifestaciones de hipercromatismo y pleomorfismos nucleares. La acción prolongada a la toxina induce la formación de tumores en el hígado pero no desencadena una cirrosis.

En relación a la cicloclorotina señalaremos que posee una rápida acción hepatotóxica, consecuencia de la desaparición de la membrana de los ribosomas que limitan las mem-



Luteoskirina

branas y los granos de glucógeno de las células hepáticas dañadas. Su modo de acción se pone rápidamente de manifiesto.<sup>77</sup> Perturba el metabolismo proteico y glucídico siendo causa de una inicial hiperglucemia seguida de hipoglucemia, desencadena un acelerado catabolismo del glucagón e inhibe su neogénesis.<sup>77</sup> La exposición prolongada al tóxico provoca cirrosis y carcinoma de las células hepáticas asociado a tumores del sistema reticuloendotelial. En ratas puede ocasionar hemorragias peritoneales consecuentes a una aguda necrosis pancreática.<sup>77</sup>

Después de laboriosos estudios se ha llegado a la conclusión de que la luteoskirina es hepatotóxica y posiblemente carcinogénica aunque menos potente que las aflatoxinas y que la cicloclorotina es un fuerte agente cirrogénico y posiblemente también carcinogénico,<sup>77</sup> pero estos aspectos deben ser profundizados en posteriores investigaciones.

### EL PROBLEMA EN LOS PRODUCTOS DIETETICOS

Basándonos en este peligro potencial que pueden representar los hongos en el deterioro de los alimentos y en las toxiinfecciones de origen alimentario, en el Departamento de Microbiología de la Facultad de Far-

macia, hemos intentado estudiar la micoflora contaminante de los productos dietéticos destinados a la alimentación infantil y la posible presencia de cepas toxicogénicas en los mismos.

Se ha llevado a cabo el estudio de los mohos y levaduras aislados a partir de 100 alimentos infantiles, adquiridos en diversas farmacias de nuestra ciudad. Por su composición, los productos estudiados se pueden clasificar en cuatro grupos, según se señala en la tabla número 3.

Para realizar el conteje de la micoflora total se prepararon diluciones seriadas del alimento a investigar que se sembraron en 10 placas de Petri. El medio de cultivo utilizado fue el siguiente: ext. levadura, 4 g; ext. malta, 1 g; glucosa, 4 g, y

TABLA 3

#### PRODUCTOS DIETETICOS INFANTILES ESTUDIADOS

|                              |             |
|------------------------------|-------------|
| LECHE . . . . .              | 40 muestras |
| CEREALES . . . . .           | 47 muestras |
| CEREALES LACTEADOS . . . . . | 11 muestras |
| VARIOS* . . . . .            | 2 muestras  |

\* Carne y Membrillo

agar, 15 g. El pH oscila entre 6 y 7. Se adicionaron 30 ppm de clorhidrato de tetraciclina como inhibidor del crecimiento bacteriano. Primeramente se comprobó que la presencia del antibiótico apenas influía en el adecuado desarrollo de los propágulos fúngicos.

La siembra se realizó por agotamiento en superficie, extendiéndose 0,1 ml en cada placa. La dilución que permitía mejores contajes era la  $10^{-1}$ . Posteriormente las placas se incubaron durante 7 días a 27° C pasados los cuales se procedía al conteje y aislamiento de los hongos

en cultivo puro para su ulterior clasificación siguiendo los criterios adecuados a cada género.

En la tabla siguiente se destacan

las muestras que superaron el límite máximo de mohos y levaduras permitido por la reciente reglamentación de productos dietéticos.

TABLA 4

NUMERO DE MUESTRAS CON UN CONTENIDO DE MOHOS  
Y LEVADURAS SUPERIOR A 300 <sup>col</sup>/g (NIVEL MAXIMO  
PERMITIDO POR LA REGLAMENTACION TECNICO-  
SANITARIA ESPAÑOLA SOBRE PREPARADOS  
ALIMENTICIOS PARA REGIMENES DIETETICOS)\*

## LECHES

Número de muestras analizadas: 40

|                           |                                  |
|---------------------------|----------------------------------|
| 301 a 999 col/g . . .     | 8 muestras                       |
| 1.000 a 2.000 col/g . . . | 5 muestras                       |
| Más de 2.000 col/g . . .  | 3 muestras                       |
|                           | —                                |
|                           | 16 muestras . . . 40 % del total |

## CEREALES

Número de muestras analizadas: 47

|                           |                                    |
|---------------------------|------------------------------------|
| 301 a 999 col/g . . .     | 8 muestras                         |
| 1.000 a 2.000 col/g . . . | 2 muestras                         |
| Mas de 2.000 col/g . . .  | 7 muestras                         |
|                           | —                                  |
|                           | 17 muestras . . . 36,1 % del total |

## CEREALES LACTEADOS

Número de muestras analizadas: 11

|                           |                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|
| 301 a 999 col/g . . .     | 0 muestras                        |
| 1.000 a 2.000 col/g . . . | 2 muestras                        |
| Más de 2.000 col/g . . .  | 3 muestras                        |
|                           | —                                 |
|                           | 5 muestras . . . 45,4 % del total |

\* Según REAL DECRETO 2685/1976, de 16 de octubre

TABLA 5

---

 MICROFLORA CONTAMINANTE DE LOS CEREALES EXAMINADOS

Número de muestras examinadas: 47

Contaminación por:

|                        |        |
|------------------------|--------|
| Penicillium . . . . .  | 63,8 % |
| Aspergillus . . . . .  | 59,5 % |
| Levaduras . . . . .    | 31,9 % |
| Rhizopus . . . . .     | 23,4 % |
| Mic. estéril . . . . . | 14,8 % |
| Trichoderma . . . . .  | 2,1 %  |
| Monilia . . . . .      | 2,1 %  |

---

 MICROFLORA CONTAMINANTE DE LOS CEREALES  
 LACTEADOS ESTUDIADOS

Número de muestras examinadas: 11

Contaminados por:

|                        |        |
|------------------------|--------|
| Aspergillus . . . . .  | 90,7 % |
| Penicillium . . . . .  | 72,7 % |
| Levaduras . . . . .    | 45,4 % |
| Trichoderma . . . . .  | 9,1 %  |
| Cladosporium . . . . . | 9,1 %  |
| Rhizopus . . . . .     | 9,1 %  |

---

TABLA 6

---

 MICROFLORA CONTAMINANTE DE LAS LECHES ESTUDIADAS

Número de muestras examinadas: 40

Contaminación por:

|                        |        |
|------------------------|--------|
| Penicillium . . . . .  | 57,5 % |
| Aspergillus . . . . .  | 52,5 % |
| Cladosporium . . . . . | 22,5 % |
| Levaduras . . . . .    | 22,5 % |
| Rhizopus . . . . .     | 5,0 %  |
| Trichoderma . . . . .  | 2,5 %  |
| Alternaria . . . . .   | 2,5 %  |
| Mic. estéril . . . . . | 2,5 %  |

---

La contaminación de cada uno de los grupos en que hemos dividido a los productos para su mejor estudio se resume en las tablas números 5 y 6.

En las relaciones expuestas se observa que los géneros *Aspergillus* y *Penicillium* presentaron un mayor grado de incidencia frente a los restantes. Estos dos géneros no sólo son importantes desde el punto de vista de meros contaminantes, sino también como posibles elaboradores de micotoxinas y por ello centramos la segunda parte de nuestro estudio en poner de manifiesto la posible capacidad tóxica de las cepas aisladas.

La determinación de la toxicidad de las estirpes estudiadas se llevó a cabo con pollitos de un día a los que se les administraba el hongo por vía oral mezclado con el pienso destinado a su alimentación siguiendo la técnica descrita por DOUPNIK.<sup>49</sup> La proporción establecida entre el sustrato que contenía la posible toxina y el pienso era de 6/4.

Las cepas en estudio se hacían crecer en frascos de Roux sobre el mismo sustrato del que habían sido aisladas, previamente esterilizado y enriquecido con un medio de cultivo constituido fundamentalmente por azúcares y extracto de levadura. Al cabo de tres semanas de iniciado el cultivo se procedía al secado del mismo, manteniéndolo en una estufa de 60° C durante 15 horas. Alcanzado el grado de sequedad deseado se mezclaba con el pienso que debía

ser administrado a los animales de experimentación.

La investigación se realizó con 18 cepas del género *Aspergillus* de las cuales, seis pertenecían a la especie *Aspergillus flavus*, seis a *Aspergillus parasiticus* y las restantes a *Aspergillus fumigatus*.

Los lotes de pollitos estaban constituidos por 10 animales de la misma raza y sexo y de pesos similares y se mantenían lotes control a los que se alimentaba con el pienso adicionado del producto infantil estéril y que servían de referencia para el estudio de la sintomatología que aparecía en las aves durante el proceso.

Los datos de mortalidad observados a lo largo de la experiencia, así como la toxicidad relativa de cada toxina investigada se registran en la tabla número 7.

El estudio se prolongó durante cuatro semanas.

Los hallazgos necrópsicos coinciden con los descritos por diversos autores y ponen de manifiesto la presencia real de cepas toxicogénicas en los productos estudiados. Tablas números 8 y 9.

Otro hecho que puede deducirse de los datos recopilados a lo largo de nuestra investigación es la variación en el incremento de peso que se registró entre los lotes patrón y los restantes y que queda recogido en la tabla 10.

Deben tenerse en cuenta por otra parte las diversas manifestaciones que presentaron los pollitos de cada lote con cepas sin capacidad letal.

TABLA 7

| CEPA                           | MORTALIDAD * | %   | TOXICIDAD |
|--------------------------------|--------------|-----|-----------|
| <i>Aspergillus flavus</i>      |              |     |           |
| FFB A - 33,                    | 10/10        | 100 | ALTA      |
| FFB A - 4,                     | 0/10         | 0   | NULA      |
| FFB A - 20,                    | 2/10         | 20  | BAJA      |
| FFB A - 8,                     | 0/10         | 0   | NULA      |
| FFB A - 54,                    | 10/10        | 100 | ALTA      |
| FEB A - 32,                    | 2/10         | 20  | BAJA      |
| <i>Aspergillus parasiticus</i> |              |     |           |
| FFB A - 60,                    | 5/10         | 50  | MODERADA  |
| FFB A - 40,                    | 0/10         | 0   | NULA      |
| FFB A - 99,                    | 4/10         | 40  | MODERADA  |
| FFB A - 25,                    | 10/10        | 100 | ALTA      |
| FFB A - 85,                    | 0/10         | 0   | NULA      |
| FFB A - 63,                    | 10/10        | 100 | ALTA      |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>   |              |     |           |
| FFB A - 3,                     | 0/10         | 0   | NULA      |
| FFB A - 34,                    | 0/10         | 0   | NULA      |
| FFB A - 7,                     | 0/10         | 0   | NULA      |
| FFB A - 50,                    | 0/10         | 0   | NULA      |
| FFB A - 13,                    | 0/10         | 0   | NULA      |
| FFB A - 78,                    | 0/10         | 0   | NULA      |
| Patrón 1                       | 0/10         | 0   | NULA      |
| Patrón 2                       | 0/10         | 0   | NULA      |

\* Los números indican la relación existente entre pollitos muertos y pollitos ensayados

TABLA 8

### HALLAZGOS NECROPSICOS EN POLLITOS DE UN DIA ALIMENTADOS CON PIENSO CONTAMINADO CON CEPAS DE ASPERGILLUS FLAVUS

|                                 | FFB A-33 <sub>2</sub> | FFB A-4 <sub>1</sub> | FFB A-20 <sub>2</sub> | FFB A-8 <sub>1</sub> | FFB A-54 <sub>1</sub> | FFB A-32 <sub>1</sub> |
|---------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>CORAZON</b>                  |                       |                      |                       |                      |                       |                       |
| Pálido y alargado . . . . .     | —                     | —                    | —                     | —                    | —                     | —                     |
| Incremento volumen . . . . .    | +                     | +                    | +                     | +                    | +                     | —                     |
| <b>HIGADO</b>                   |                       |                      |                       |                      |                       |                       |
| Degeneración grasa . . . . .    | +                     | +                    | +                     | +                    | +                     | +                     |
| Hepatomegalia . . . . .         | +                     | +                    | +                     | +                    | +                     | —                     |
| <b>ESTOMAGO</b>                 |                       |                      |                       |                      |                       |                       |
| Ulceración. . . . .             | —                     | —                    | —                     | —                    | —                     | +                     |
| Hemorragia interna . . . . .    | +                     | +                    | +                     | +                    | +                     | +                     |
| N.º Pollos examinados . . . . . | 10                    | 10                   | 10                    | 10                   | 10                    | 10                    |

TABLA 9

HALLAZGOS NECROPSICOS EN POLLITOS DE UN DIA ALIMENTADOS  
CON PIENSO CONTAMINADO CON CEPAS DE ASPERGILLUS PARASITICUS

|                           | FFB A-60 <sub>2</sub> | FFB A-40 <sub>1</sub> | FFB A-99 <sub>2</sub> | FFB A-25 <sub>3</sub> | FFB A-35 <sub>1</sub> | FFB A-63 <sub>3</sub> |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>CORAZON</b>            |                       |                       |                       |                       |                       |                       |
| Pálido y alargado . . .   | +                     | +                     | +                     | +                     | +                     | +                     |
| Incremento volumen . . .  | -                     | -                     | -                     | -                     | -                     | -                     |
| <b>HIGADO</b>             |                       |                       |                       |                       |                       |                       |
| Degeneración grasa . . .  | +                     | +                     | +                     | +                     | +                     | +                     |
| Hepatomegalia . . . . .   | -                     | -                     | -                     | -                     | -                     | -                     |
| <b>ESTOMAGO</b>           |                       |                       |                       |                       |                       |                       |
| Ulceración. . . . .       | -                     | +                     | -                     | -                     | -                     | +                     |
| Hemorragia interna . . .  | +                     | -                     | +                     | -                     | +                     | +                     |
| N.º pollos examinados . . | 10                    | 10                    | 10                    | 10                    | 10                    | 10                    |

TABLA 10

AUMENTO MEDIO PORCENTUAL DEL PESO DE DIFERENTES LOTES  
DE UN DIA ALIMENTADOS CON PIENSO CONTAMINADO CON CEPAS  
DE ASPERGILLUS PARASITICUS

|                              | P1* | P2* | FFB A-60 <sub>2</sub> | FFB A-40 <sub>1</sub> | FFB A-99 <sub>2</sub> | FFB A-25 <sub>3</sub> | FFB A-35 <sub>1</sub> | FFB A-63 <sub>3</sub> |
|------------------------------|-----|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Aum. del 11.º - 14.º día . . | 19  | 30  | 4                     | 10                    | 8                     | 9                     | 7                     | 10                    |
| Aum. del 14.º - 18.º día . . | 50  | 54  | 61                    | 88                    | 67                    | 61                    | 67                    | 87                    |

AUMENTO MEDIO PORCENTUAL DEL PESO DE DIFERENTES LOTES  
DE POLLITOS DE UN DIA ALIMENTADOS CON PIENSO CONTAMINADO  
CON CEPAS DE ASPERGILLUS FLAVUS

|                              | P1* | P2* | FFB A-23 <sub>2</sub> | FFB A-4 <sub>3</sub> | FFB A-20 <sub>5</sub> | FFB A-8 <sub>1</sub> | FFB A-54 <sub>1</sub> | FFB A-37 <sub>1</sub> |
|------------------------------|-----|-----|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Aum. del 11.º - 14.º día . . | 18  | 30  | 10                    | 12                   | 2,7                   | 4,8                  | 5,3                   | 4,7                   |
| Aum. del 14.º - 18.º día . . | 50  | 53  | 68                    | 106                  | 130                   | 100                  | 100                   | 110                   |

AUMENTO MEDIO PORCENTUAL DEL PESO DE DIFERENTES LOTES  
DE POLLITOS DE UN DIA ALIMENTADOS CON PIENSO CONTAMINADO  
CON CEPAS DE ASPERGILLUS FUMIGATUS

|                              | P1* | P2* | FFB A-3 <sub>2</sub> | FFB A-34 <sub>4</sub> | FFB A-7 <sub>3</sub> | FFB A-50 <sub>3</sub> | FFB A-13 <sub>2</sub> | FFB A-78 <sub>4</sub> |
|------------------------------|-----|-----|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Aum. del 11.º - 14.º día . . | 9   | 8   | 3                    | 3                     | 3                    | 6                     | 4                     | 3                     |
| Aum. del 14.º - 18.º día . . | 76  | 105 | 36                   | 32                    | 37                   | 59                    | 56                    | 36                    |

\* P1 y P2 son lotes patrón

TABLA 11

## EVOLUCION DEL CURSUS MORBI EN POLLITOS DE UN DIA ALIMENTADOS CON PIENSO CONTAMINADO CON CEPAS DE ASPERGILLUS FLAVUS

|                          | FFB A-33: | FFB A-4: | FFB A-20: | FFB A-8: | FFB A-54: | FFB A-32: |
|--------------------------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| Diarrea . . . . .        | +         | +        | +         | +        | +         | +         |
| Síntomas de asfixia . .  | —         | +        | —         | +        | +         | —         |
| Anomalías marcha . .     | +         | +        | +         | +        | +         | +         |
| Alteraciones plumaje . . | +         | +        | +         | +        | +         | +         |
| Tembl. y convulsiones .  | +         | —        | +         | —        | +         | +         |
| Pérdida de apetito . .   | +         | +        | +         | +        | +         | +         |
| N.º de pollos . . . . .  | 10        | 10       | 10        | 10       | 10        | 10        |

TABLA 12

## EVOLUCION DEL CURSUS MORBI EN POLLITOS DE UN DIA ALIMENTADOS CON PIENSO CONTAMINADO CON CEPAS DE ASPERGILLUS PARASITICUS

|                          | FFB A-60: | FFB A-40: | FFB A-99: | FFB A-25: | FFB A-85: | FFB A-63: |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Diarrea . . . . .        | +         | +         | +         | +         | +         | +         |
| Síntomas de asfixia . .  | —         | +         | —         | +         | —         | +         |
| Anomalías marcha . .     | +         | +         | +         | +         | +         | +         |
| Alteraciones plumaje . . | +         | +         | —         | +         | +         | —         |
| Tembl. y convulsiones .  | +         | +         | —         | +         | +         | +         |
| Pérdida de apetito . .   | +         | +         | +         | +         | +         | +         |
| N.º de pollos . . . . .  | 10        | 10        | 10        | 10        | 10        | 10        |

La sintomatología a que nos referimos queda reflejada en las tablas números 11 y 12.

En resumen, de los datos aportados podemos deducir las siguientes conclusiones:

- Se ha observado que la mayoría de los alimentos estudiados presentan un elevado índice de contaminación, destacando en este sentido los incluidos en el grupo de cereales lacteados.
- Los géneros predominantes en

todas las muestras estudiadas son *Penicillium* y *Aspergillus*, descritos mundialmente como productores de micotoxinas.

- En las pruebas toxicológicas realizadas las estirpes de *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus* ensayadas, presentaron toxicidades relativas, altas en ambos casos.
- Entre los hallazgos necrópsicos destacan en el caso de las cepas de *Aspergillus flavus*, la

degeneración grasa del hígado, la presencia de hepatomegalia y de hemorragias internas.

- En relación con el *Aspergillus parasiticus* señalaremos la degeneración grasa del hígado y la presencia de un corazón pálido y alargado.
- En la evolución del cursus morbi que puede apreciarse en los pollitos alimentados con *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus* los síntomas más destacados son: diarrea, anomalías en la marcha, alteraciones en el plumaje y pérdida de apetito, como característica común a todas las cepas estudiadas.

Al demostrar experimentalmente la presencia real en los alimentos estudiados en excesivo número de cepas capaces de elaborar toxinas creemos que debemos dar un toque de atención a las autoridades sanitarias competentes con el fin de que se estudie este problema que como hemos intentado demostrar puede tener graves consecuencias sobre la salud humana y más teniendo en cuenta que estos productos van destinados a niños de corta edad y que las madres los guardan en condiciones, en muchas ocasiones idóneas, para favorecer el desarrollo de los posibles propágulos fúngicos que en latencia puedan estar en el producto alimenticio.

\* \* \*

#### COMENTARIO MEDICO

El problema de la contaminación de los alimentos se hace más evidente y más multifactorial de día en día, por lo que la doctrina y la vigilancia a efectos sanitarios tiene que interesarnos sobremanera.

De un lado, indigna el fraude y de otra parte, angustian los riesgos de una manipulación substancialmente higiénica.

Recordemos, una vez más, el estupor y el miedo que causaron las famosas «monas de Pascua» de Manresa (Semana Santa de 1976).

Pero si el riesgo dimana de la dietética infantil, la repulsa ciudadana y el dolor de unos padres, puede llegar a extremos apoteóticos, intuendo o ignorando el origen de la factible intoxicación y siendo fácil o difícil la prevención del mal.

No olvidemos que, a menudo, se habla de Código Alimentario y de su viabilidad o inoperancia, quizá mejor validez parcial a cualquier respecto.

De las contaminaciones posibles, como en las aguas de bebidas, acaso sorprendan menos hoy las microbiológicas que las químicas. Y es que se piensa antes en la mala calidad del alimento o en los aditivos que en la existencia de un germen vivo patógeno.

No obstante, los hongos están en la orden del día en bastantes procesos septicémicos. Y las micotoxinas resultan nocivas.

Desde una cátedra universitaria y

desde esta Academia queremos llamar la atención sobre los hallazgos de hongos patógenos en alimentos destinados a niños, más bien inadvertidos en un negligir cotidiano, que incapaces de ser eliminados o «neutralizados» de observar —en las preparaciones industriales o artesanas— las reglas higiénicas de obli-

gado cumplimiento o teóricamente precisas.

La patología yatrógena compete a la Academia y la epidemiología regional derivada de la misma igualmente.

Que se oiga, pues, la advertencia, secuela de un trabajo de experimentación en laboratorio.

### BIBLIOGRAFIA

1. ADYE: *Biochim. Biophys. Acta*, 86, 418, 1964.
2. ALLCROFT, R.: *Aflatoxin*: 237. Academic Press, 1969.
3. ALPERDEN, I. et al.: *Fleischwirtschaft*, 53, 707, 1973.
4. ALPERT, M. E. et al.: *Lancet*, 1, 1265, 1968.
5. AMBRORE, A. M. et al.: *J. Pharmac. exp. Ther.*, 88, 173, 1946.
6. ARMBRECHT, B. H.: *Residue Rev.*, 41, 15, 1971.
7. AUSTWITZ, P. K. et al.: *Chem. Ind.*, 55-61, 1963.
8. BACON, C. W. et al.: *Appl. Microbiol.*, 26, 155, 1973.
9. BOURGEOIS, C.: *Lab. Invest.*, 25, 206, 1971.
10. BOURGEOIS, L.: *Am. J. Clin. Pathol.*, 56, 558, 1971.
11. BOYLAND, E.: *Progr. Exp. Tumor Res.*, 11, 222, 1969.
12. BRIAN, F. M. et al.: *Nature Lon.*, 178, 263, 1956.
13. BROOK, P. J. et al.: *Ann. Rev. Phytopathol.*, 4, 171, 1966.
14. BROOM, W. A. et al.: *Br. J. exp. Path.*, 25, 195, 1944.
15. BROWN, J. P.: *J. Chem. Soc.*, 859, 1949.
16. BÜCHI, G. et al.: *Aflatoxin Academic Press*, 55, 1969.
17. BUCKLEY, H. G.: *Vet. J.*, 25, 194, 1971.
18. BULLERMAN, L. B.: *J. of Food Science*, 41, 26, 1976.
19. BULLERMAN, L. B. et al.: *Cer. Foods world*, 20, 248, 1975.
20. BULLERMAN, L. B. et al.: *J. of Food Sciences*, 39, 1166, 1974.
21. BURNSIDE, J. E.: *Az. J. vet. res.*, 18, 817, 1957.
22. CALVO, M. A. et al.: *I Sym. Com. Cent. Lagasca*, Sevilla, 1976.
23. CAMPBELL, T. C.: *Nature*, 227, 403, 1970.
24. CAMPBELL, T. C. et al.: *Mycotoxins in Human Health*, 270, 1971.
25. CAMPBELL, T. C. et al.: *Ag. and Food Chemistry*, 22, 1006, 1974.
26. CARLTON, W. W.: *Toxic. appl. Pharm.*, 25, 457, 1973.
27. CARLTON, W. W. et al.: *Mas. Man. on Molds and Mycot*, 18, 1972.
28. CARLTON, W. W. et al.: *J. Am. vet. med. Ass.*, 163, 1295, 1973.
29. CHOUDHURY, H. et al.: *Poult. Sci.*, 50, 1637, 1971.
30. CHRISTENSEN, C. M.: *Rev. Envir. Contr.*, 2, 57, 1971.
31. CHU, F. S.: *Critical. Rev. Toxic.*, 2, 499, 1974.
32. CHU, F. S.; CHANG, C. C.: *Jour. of the AOAC*, 54, 1032, 1971.
33. CHU, F. S.; CHANG, C. C.: *Life Sci.*, 503, 1972.
34. CIEGLER, A. et al.: *Naturwissenschaften*, 59, 365, 1972.
35. CIEGLER, A. et al.: *Fungal Toxins*, 562, 1971.
36. CIEGLER, A. et al.: *Appl. Microbiol.*, 24, 114, 1973.
37. CIEGLER, A. et al.: *J. Chromat.*, 51, 511, 1970.

38. CIEGLER, A. et al.: *Appl. Microbiol.*, 10, 1968.
39. CIEGLER, A. et al.: *Appl. Microbiol.* 20, 1970.
40. CLIFFORD, J. I. et al.: *Nature*, 209, 312, 1966.
41. DAMODARAN, C. et al.: *Curr. Sci.*, 40, 373, 1971.
42. DETROY, R. W. et al.: *Fungal toxins*, 536, 1971.
43. DETROY, R. W. et al.: *Can. J. Biochem.*, 48, 830, 1970.
44. DICKENS, F. et al.: *Br. J. Cancer*, 15, 85, 1961.
45. DIENER, U. L. et al.: *Aflatoxin*, 13, 1969.
46. DONKERSLOOT, J. A. et al.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 20, 5020, 1968.
47. DOSTER, R. C. et al.: *Fd. Cosmet. Tox.*, 10, 85, 1972.
48. DOSTER, R. C. et al.: *Food Cosmet. Toxicol.*, 10, 85.
49. DOUPNIK, B. et al.: *Appl. Microbiol.*, 19, 594, 1970.
50. DUTTON, M. F. et al.: *Biochem. J.*, 22, 1967.
51. EDDS, G. T.: *J. Am. vet. med. Ass.*, 162, 304, 1973.
52. ENOMOTO, M. et al.: *Ann. Rev. Microbiol.*, 26, 279, 1972.
53. ESCCHER, F. E. et al.: *Appl. Microbiol.*, 28, 27, 1973.
54. ESCUOLA, L.: *Ann. Rech. vétér.*, 6(3), 303, 1975.
55. FEUELL, A. J.: *Can. Med. Ass. J.*, 94, 574, 1966.
56. FORGACS, J. et al.: *Vet. Med.*, 50, 172, 1955.
57. GRANT, D. W. et al.: *Bull. envir. Contam. Toxic.*, 6, 521, 1971.
58. HARWING, J.: *Mycotoxins*, 345.
59. HARWING, J. et al.: *Can. J. Plant. Sci.*, 54, 17, 1974.
60. HAYES, A. W. et al.: *Teratology*, 9, 93, 1974.
61. HEATHCOTE, J. G. et al.: *Tetrahedron*, 25, 1497, 1969.
62. HESSELTINE, C. W. et al.: *Mycologia*, 64, 539, 1972.
63. HESSELTINE, C. W.: *Mycopathologia et Mycologia applicata*, 53, 141, 1974.
64. HISCOCKS, E. S.: *Mycotoxins in Foodstuffs*, 15, 1965.
65. HOLZAPFEL, C. W. et al.: *Tetrahedron Lett.*, 2799, 1966.
66. ILLA, M.: *Comunicación Personal*, 1976.
67. JONES, B. D.: *Trop. Products Re.*, 70, 1972.
68. KRAMER, C. L. et al.: *Trans Kan. Acad.*, 62(3), 184, 1959.
69. KROGH, P. et al.: *Appl. Chem.*, 35, 275, 1973.
70. LILLEHOJ, E. B. et al.: *Mycophth. Mycol Appl.*, 35, 373, 1968.
71. LUCAS, F. V. et al.: *J. Trop. Med. Hyg.*, 74, 182, 1970.
72. MARUMO, S.: *Bull. Agr. Chem. Soc. Jap.*, 23, 248, 1959.
73. MIROCHA, C. J. et al.: *An. Review Phyt.*, 12, 303, 1974.
74. MISLEVEC, P. B. et al.: *Appl. Micro.*, 29, 522, 1975.
75. MOREAU, C.: *Moisoirs toxiques dans l'alimentation*, 1974.
76. MUNRO, I. C.: *J. Am. vet. med. Ass.*, 163, 1269, 1973.
77. NEWBERNE, P. M.: *Env. Health Pers.*, 9, 1, 1974.
78. NOTORI, S.: *Chem. Pharm. Bull.*, 18, 2259, 1970.
79. OETTL, A. G.: *Cancer Inst.*, 33, 383, 1964.
80. PECKHAM, J. C. et al.: *Appl. Micro.*, 21, 219, 1973.
81. PONG, R. S. et al.: *J. Nat. Cancer Indst.*, 47, 585, 1971.
82. PURCHASE, I. F. H.: *Mycotoxins in Human Health*, 1971.
83. PURCHASE, I. F. H. et al.: *J. Anoc. Offic. Anal. Chem.*, 56, 225, 1973.
84. PURCHASE, I. F. H. et al.: *Food Cosmet. Toxicol.*, 10, 383, 1972.
85. PURCHASE, I. F. H.: *S. Afr. Med. J.*, 41, 406, 1967.
86. ROBINSON, P.: *Clin. Pediatr.*, 6, 57, 1967.
87. RONS, W. A. et al.: *Aflatoxins*, 77, 1969.
88. SAITS, M. et al.: *Microbiol. Toxins*, 299, 1971.
89. SCOTT, P. M. et al.: *Can. J. Plant. Sci.*, 50, 583, 1970.
90. SCOTT, P. M. et al.: *Agr. Fd. Chem.*, 20, 1103, 1972.
91. SHANK, R. C. et al.: *Food. Cosmet. Toxicol.*, 10, 61, 1972.

92. SIPPEL, W. L. et al.: 90 th. An. Meeting AUMA, 381, 1971.
93. SNOW, J. P. et al.: *Appl. Micro.*, 24, 34, 1972.
94. STOLOFF, L.: *Clin. Toxic.*, 5, 465, 1972.
95. STOLOFF, K. et al.: *Datos no publicados*, 1973
96. SZCZECZ, G. M.: *Vet. Pathol.*, 10, 347, 1973.
97. SZCZECZ, G. M. et al.: *Vet. Pathol.*, 10, 135, 1973.
98. THOMAS, F. et al.: *Jour. of the AOAC*, 58, 114, 1975.
99. UENO, Y.: *Mycotoxins in Human Health.*, 115, 1971.
100. UENO, Y. et al.: *Jap. J. Exp. Med.*, 42, 91, 1972.
101. UENO, Y. et al.: *Jap. J. Exp. Med.*, 38, 47, 1968.
102. UENO, Y. et al.: *Jap. J. Exp. Med.*, 41, 177, 1971.
103. URAGUCHI, K. et al.: *Food. Cosmet. Toxicol.*, 10, 193, 1972.
104. VEDANAYADAM, H. S. et al.: *J. Exp. Biol.*, 9, 410, 1971.
105. WALBEEK, W.: *Toxic. Appl. Pharm.*, 20, 493, 1971.
106. WALBEEK, W. et al.: *Can. J. Microbiol.*, 15, 1281, 1969.
107. WALTER, A. F.: *J. Ass. of analyt. Chem.*, 54, 533, 1971.
108. WESSEL, J. R. et al.: *J. Am. vet. med. Ass.*, 163, 1284, 1973.
109. WILSON, B. J. et al.: *J. Bacteriol.*, 84, 283, 1962.
110. WILSON, B. J. et al.: *Appl. Microbiol.*, 26, 124, 1973.
111. WOGAN, G. N.: *Methods in Cancer Research*, 309, 1973.
112. WOGAN, G. N.: *Food Borne Infection and Intoxications*, 395, 1969.
113. WOGAN, G. N.: *Fed. Proc.*, 27, 932, 1968.
114. WOGAN, G. N. et al.: *Cancer. Res.*, 31, 1936, 1971.
115. YAMAMOTO, T. J.: *Pharm. soc. Jap.*, 74, 797, 1954.
116. ZYTUELD, W. A. et al.: *Poult. Sci.*, 491, 1350, 1970.

**ESTUDIO DE LA DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LA HISTERIA  
SEGUN LA POBLACION DE ORIGEN DE LOS INGRESOS  
DEL INSTITUTO PSIQUIATRICO MUNICIPAL  
DE URGENCIAS DE BARCELONA \***

RICARDO PONS BARTRAN

(Académico Correspondiente Nacional y Médico de Instituciones Nosocomiales)

y ALFONSO SANZ CID

(Médico Residente del Instituto del Ayuntamiento de Barcelona)

Barcelona es una urbe con fuerte corriente inmigratoria procedente del despoblamiento de zonas rurales hacia una zona urbana.

Este hecho facilita que los esfuerzos que ingresan en los hospitales psiquiátricos urbanos presenten diferencias patoplásticas como resultado de las acusadas influencias culturales propias de la región geográfica de donde proceden.

Es casi unánime la opinión de que la histeria no es una enfermedad hereditaria, ni endógena, sino adquirida en el medio donde se ha desarrollado o formado la personalidad y según el ambiente puede cambiar la frecuencia y el tipo de enfermedad. La histeria tradicional en la que abundan reacciones de conversión, reflejos de inmovilización o tempestad de movimientos y

dramatización de las reacciones con patomimia e ideoplasia se ha hecho menos frecuente y, en cambio, la histeria actual se ha vuelto más discreta en sus expresiones y manifiesta en forma de conductas anómalas.

Hemos llevado a cabo un estudio de las historias clínicas del Instituto Psiquiátrico Municipal de Urgencias de Barcelona al objeto de intentar comprobar, en nuestro medio, si hay diferencias geográficas entre los enfermos de histeria, basados en los datos referidos a los accidentes agudos que ingresan en la Institución.

Después de un primer estudio piloto, hemos procedido al análisis de 5.252 historias clínicas de los ingresos del Instituto Psiquiátrico Municipal en los años 1967 y 1968. En un primer cribado separamos 350 his-

\* Sesión del día 26 - IV - 77

torias que tenían alguno de los siguientes diagnósticos: reacción, vivencia anormal, tentativa de suicidio, reacción de situación, reacción psíquica anormal, neurosis institucional, reacción psicopática, patomimia, psicosis reactiva, psicosis inducida, hospitalismo, histerismo, reacción psicógena, neurosis histérica, pitiatismo, psicopatía, personalidad psicopática, histerio, crisis psicógena, crisis psicogenética, reacción histérica, amnesia histérica, crisis histérica, reacción pitiática y algunos casos de alcoholismo agudo e intoxicación no fortuita.

Los aludidos diagnósticos fueron suscritos por los medios de la Institución sin la aplicación de ninguna nomenclatura previamente acordada y refleja la opinión médica con matices personales y ausencia de sistematización. Las 350 historias fueron leídas y, como resultado de su revisión, fueron eliminadas gran número de ellas hasta reducir la muestra de presuntas «histerias» a un total de 206.

Esta reducción de la muestra se impuso al homologar la muestra bajo un criterio operativo al que asignamos arbitrariamente las tres características siguientes: ficción, intención, dramatización. Siempre que en alguna de las historias clínicas examinadas, por lo que allí se describa, se trataba de un enfermo psicógeno con tendencia a la ficción, que su reacción era intencional o finalista y que exageraba teatralmente la situación lo incluimos en el

grupo de «histeria». También se hizo una subdivisión en formas clínicas que se verá más adelante.

Los datos obtenidos se anotaron en una hoja registro que se elaboró tras varios ensayos, guiados por el Laboratorio de Cálculo de la Universidad de Barcelona. El programa se realizó en lenguaje PL/1 (dos Optimising Compiles) en un ordenador IBM 360.

Los apartados en los que se exponen ordenadamente los resultados de los cálculos hechos son los siguientes:

A) *Datos clínicos generales.*—Número, frecuencia, edad, sexo, estado civil, forma de ingreso, salida, días de estancia, diagnósticos y tratamientos.

B) *Influencias geográficas.*—Distancia en kilómetros desde la población donde han nacido a la capital de provincia, cifra de habitantes de la población donde han nacido y lugar de nacimiento, agrupados en provincias o grupos de provincias, según la importancia.

#### A) DATOS CLINICOS GENERALES

A.1. *Número y frecuencia.*—El número total de enfermos ingresados en la institución desde el 1 de enero de 1967 hasta el día 31 de diciembre de 1968 fue de 5.252 de entre los cuales hemos detectado 206

casos de «histeria», lo que representa el 3,9 % del total.

sico, una mayor proporción de sexo femenino.

A.2. *Edad.* — La edad promedio de la muestra de «histeria» es de 29 años. La edad media de los pacientes que constituyen el total de ingresos del Instituto es de 40,9 años, y aún sería más alta si se admitiesen enfermos no urgentes, como es el caso de personas de edad tributarias de otras instituciones.

A.4. *Estado civil.* — Hay un 44,17 por 100 de casados, un 46,60 % de solteros, un 2,91 % de viudos, un 2,91 % de separados, y otros un 1,45 %.

A.3. *Sexo.* — El porcentaje es de 33,00 % de varones y 67,00 de hembras. Se comprueba, como es clá-

A.5. *Forma de ingreso.* — Hemos comparado las cifras de ingresos, según el lugar de procedencia, entre los histéricos y los enfermos totales de la institución y se objetivan datos muy discrepantes y de cierto interés.

| Carácter                                   | Histéricos |            | Enfermos totales<br>Porcentaje |
|--|------------|------------|--------------------------------|
|  | Frecuencia | Porcentaje |                                |
| Casa de socorro<br>(Dispensario Municipal) | 116        | 56,31      | 33,95                          |
| Domicilio                                  | 9          | 4,36       |                                |
| Policía                                    | 12         | 5,82       | 8                              |
| Hospital San Pablo                         | 11         | 5,33       |                                |
| Residencia S. Social                       | 31         | 15,04      | 60,67                          |
| Cl. Psiq. Universitaria                    | 3          | 1,45       |                                |
| Otros hosp. generales                      | 25         | 12,13      | 88                             |
| Orden Judicial                             | 0          | 0,00       |                                |

Es evidente la desproporción de ingresos de enfermos histéricos procedentes de los hospitales generales.

mos totales el porcentaje de reingresos se eleva al 55 % anual.

Solamente hemos contabilizado un reingreso, en tanto que en los enfer-

A.6. *Tipo de salida.* — El reparto de los casos fue como sigue:

| Carácter             | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------|------------|------------|
| Alta                 | 92         | 44,46      |
| Permiso              | 21         | 10,19      |
| Alta a pet. familiar | 72         | 34,95      |
| Policía              | 21         | 10,19      |

No exponemos las cifras exactas referentes a los enfermos totales por resultar superfluo. De la comparación resulta que está muy aumentado el número de enfermos que salen con alta a petición familiar.

A.7. *Días de estancia.* — El 64,06 por 100 de enfermos están menos de cinco días, otro 14,56 % de casos están entre 6 y 10 días; el porcentaje de días de estancia va descendiendo a medida que transcurren días. Ningún enfermo ha estado más de un mes.

Las cifras precedentes son análogas a las que se da en el contexto total de enfermos, pues hay una elevada proporción de alcoholismos agudos que ingresan por muy pocos días. Los enfermos histéricos con menos días de estancia son los que salen con alta a petición familiar.

A.8. *Diagnósticos.* — Tras ensayar varias distribuciones diagnósticas, hemos optado por la siguiente:

| Diagnóstico primario                            | Frecuencia | Porcentaje |
|---|------------|------------|
| a) Diagnóstico conversión neurológica . . . . . | 10         | 4,85       |
| b) Síntomas viscerales . . . . .                | 7          | 3,39       |
| c) Síndromes paroxísticos . . . . .             | 81         | 39,32      |
| d) Trastornos psíquicos episódicos . . . . .    | 34         | 16,50      |
| e) Conductas anormales . . . . .                | 21         | 10,50      |
| f) Trastornos psíquicos permanentes . . . . .   | 5          | 2,42       |
| g) Tentativas de suicidio . . . . .             | 47         | 22,81      |
| h) Otros . . . . .                              | 0          | 0,00       |

| Diagnósticos secundarios              | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------------------------|------------|------------|
| i) Alcoholismo . . . . .              | 13         | 6,31       |
| j) Inferioridades físicas . . . . .   | 5          | 2,42       |
| k) Infancia perturbada . . . . .      | 13         | 6,31       |
| l) Personalidad psicopática . . . . . | 27         | 13,10      |
| m) Otras enfermedades . . . . .       | 17         | 8,25       |
| n) Motivos . . . . .                  | 68         | 33,00      |
| o) Agresiones . . . . .               | 1          | 0,48       |
| p) Otros . . . . .                    | 6          | 2,91       |

Los síndromes más frecuentes, por su urgencia, son los paroxísticos, crisis de gran mal histéricos o estupores psicógenos muy aparatosos que alternan unos con otros. Los médicos de la institución no encuentran dificultades en su diagnóstico y las dudas suelen esclarecerse por la evolución.

Entre las tentativas de suicidio han sido eliminadas aquellas que correspondían a enfermos psicóticos y hemos intentado también no incluir aquellos que evidenciaron una seria intención de morir.

La falta de consistencia de estos diagnósticos primarios y secundarios, la dificultad para establecer las variedades clínicas en el momento del estudio porque no constaban en las historias clínicas y, por último, también, el que se ha tenido que establecer la muestra a partir de diversas etiquetas diagnósticas dife-

rentes a las del estudio hablan elocuentemente de la falta de definición y precisión de lo histérico.

Aprovechando los diagnósticos más frecuentes se han elaborado unas tablas de contingencia buscando si existe dependencia entre los diagnósticos primarios «c» (síntomas paroxísticos) y «g» (tentativas de suicidio) y los secundarios «l» (personalidad psicopática) y «n» (motivos). La intención que nos guiaba era indagar si los síntomas paroxísticos eran más motivados y si las tentativas de suicidio eran más psicopáticas.

Los resultados de los cálculos son los siguientes:

Hemos formado las particiones:

- «c», «g» y «resto de pacientes».
- «l», «n» y «resto de pacientes».

La tabla de contingencia obtenida es:

|                                    | Síntomas paroxísticos | Tentativas suicidio | Festo     | TOTAL      |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------|------------|
| Personalidad psicopática . . . . . | 7                     | 14                  | 6         | 27         |
| Motivos . . . . .                  | 33                    | 13                  | 22        | 68         |
| Resto . . . . .                    | 41                    | 20                  | 50        | 111        |
| <b>TOTAL . . . . .</b>             | <b>81</b>             | <b>47</b>           | <b>78</b> | <b>206</b> |

Como vemos, no presenta ninguna dificultad para aplicar el test.

Calculado el valor (&) éste es igual a 1,5859.

Estamos trabajando con  $(3-1) \times$

$\times (3-1) = 4$  grados de libertad. Si tomamos un nivel de significación del 5%, en la tabla de distribución ji-cuadrado le corresponde un valor de: 9,488.

Como 1,5859 es menor que 9,488 decimos que *no tenemos razones para rechazar la hipótesis de dependencia*: a un nivel del 5 % debemos aceptar que los motivos y la personalidad psicopática son independientes de los síntomas paraxísticos y de las tentativas de suicidio. ( Y lo hacemos con una probabilidad de acertar considerablemente, pues incluso a un nivel de significación del 50 % daría que *no* son significativamente dependientes.)

A.9. *Tratamientos.* — La psicoterapia es orientada por cada médico según sus preferencias personales. En las historias no consta qué psicoterapia se ha seguido. Dado que la estancia de los pacientes es muy breve y no suelen seguir tratamiento ulterior,

la psicoterapia no puede embarcarse en tratamientos que intenten producir cambios profundos en la personalidad. Por lo que hacemos y vemos hacer en la institución, o bien se emplean técnicas sugestivas, o más bien se toma una actitud de neutralidad ligeramente frustradora que facilite un «insight» por el propio paciente y evitando «desenmascararle». Esta conducta junto con el aislamiento suele bastar para superar el accidente. Por estos mismos hechos interesa no prolongar la estancia institucional que compromete al médico a participar en el conflicto y verse ligado a la concesión o privación de la libertad del enfermo.

El resto de los tratamientos se expone a continuación:

#### TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO

| Carácter  | Frecuencia | Porcentaje |
|---|------------|------------|
| Sin medicamento . . . . .                         | 116        | 56,31      |
| Una sola dosis de sedante . . . . .               | 38         | 18,44      |
| Psicofármacos varios . . . . .                    | 33         | 16,01      |
| Otros (antibióticos, analgésicos, etc.) . . . . . | 18         | 8,73       |

La no administración de medicamentos contribuye psicoterápicamente a la neutralidad contemplativa del médico. Los pacientes del grupo «una sola dosis de sedante» suele propinárseles una inyección de cualquier diazepina al ingreso, como tratamiento de la agitación.

#### B) INFLUENCIAS GEOGRAFICAS

La intención que nos guiaba al hacer el estudio geográfico era objetivar si existía una relación entre la histeria y el aislamiento cultural o social. Para ello, buscamos un cri-

terio objetivo que fue considerado como bastante aceptable por los técnicos del Laboratorio de Cálculo y estos criterios fueron:

B.1. *Distancia en kilómetros* que hay entre el municipio donde nació el enfermo y la capital de provincia más próxima. Pensábamos que a mayor distancia mayor aislamiento social y geográfico.

B.2. *Número de habitantes* de la población donde nació. Se tomaron como cifras las que constaban en

el año 1952 que es un año próximo a la infancia de los probandos.

Los expertos del Laboratorio de cálculo indicaron que tanto los datos del apartado B.1 como el B.2 no eran concluyentes y que el procedimiento, si bien al principio parecía ser interesante a la vista de los resultados no lo eran.

B.3. *Naturaleza*.—Se han clasificado los pacientes según el lugar de nacimiento agrupados en regiones más o menos amplias. Veamos a continuación los resultados:

| Carácter                       | NATURALEZA |            | Tanto por ciento enfermos totales |
|--------------------------------|------------|------------|-----------------------------------|
|                                | Frecuencia | Porcentaje |                                   |
| Cataluña . . . . .             | 56         | 27,18      | 25                                |
| Galicia - León . . . . .       | 10         | 4,85       | 3                                 |
| Valencia . . . . .             | 4          | 1,94       | 3                                 |
| Murcia . . . . .               | 10         | 4,85       | 4                                 |
| Andalucía oriental . . . . .   | 37         | 17,96      | 28                                |
| Andalucía occidental . . . . . | 37         | 17,96      | 28                                |
| Extremadura . . . . .          | 15         | 7,28       | 4                                 |
| Castilla la Nueva . . . . .    | 9          | 4,32       | 5                                 |
| Castilla la Vieja . . . . .    | 6          | 2,91       | 4                                 |
| Asturias . . . . .             | 0          | 0,00       | 0,76                              |
| Aragón . . . . .               | 8          | 3,88       | 1                                 |
| Vasco - Navarra . . . . .      | 5          | 2,42       | 1                                 |
| Extranjeros . . . . .          | 7          | 3,39       | 6                                 |

Las mayores discrepancias se dan entre los grupos de base estadística más exigua y no pueden extraerse inferencias. En el Laboratorio de Cálculo nos señalan que si, en vez de comparar con los enfermos totales de la Institución, se comparan con la población general no es de esperar alguna predilección geográfica

pues las corrientes migratorias son muy parecidas.

Seguidamente se han practicado una serie de tablas de contingencia para determinar si alguna forma clínica predomina en ciertas áreas geográficas. Las operaciones se han desarrollado en la forma que se refleja acto seguido.

Primero hemos comparado los diagnósticos primarios «c» (síntomas paroxísticos) y «g» (tentativas de suicidio) con las provincias de origen.

Hemos establecido dos particiones:

- 1) Por una parte los sucesos: «Pacientes que presentan el caracter «c», pacientes que

presentan el caracter «g», y pacientes que no presentan ninguno de los dos caracteres (resto).

- 2) Por otra parte, el conjunto de los pacientes partido según la región de origen (quince regiones) (total).

Encontramos la siguiente tabla:

|                                    | «c»       | «g»       | Resto     | TOTAL      |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Cataluña . . . . .                 | 15        | 17        | 25        | 56         |
| Galicia - León . . . . .           | 3         | 3         | 4         | 10         |
| Valencia . . . . .                 | 0         | 0         | 4         | 4          |
| Murcia . . . . .                   | 4         | 2         | 4         | 10         |
| Andalucía oriental . . . . .       | 19        | 8         | 10        | 37         |
| Andalucía occidental . . . . .     | 24        | 5         | 8         | 37         |
| Extremadura . . . . .              | 5         | 3         | 7         | 15         |
| Castilla la Nueva . . . . .        | 3         | 3         | 3         | 9          |
| Castilla la Vieja . . . . .        | 3         | 0         | 3         | 6          |
| Asturias . . . . .                 | 0         | 0         | 0         | 0          |
| Aragón . . . . .                   | 2         | 2         | 4         | 8          |
| Vasco - Navarra . . . . .          | 0         | 1         | 4         | 5          |
| Territorio no peninsular . . . . . | 0         | 0         | 0         | 0          |
| Extranjeros . . . . .              | 2         | 3         | 2         | 7          |
| No consta . . . . .                | 2         | 0         | 0         | 2          |
| <b>TOTAL . . . . .</b>             | <b>81</b> | <b>47</b> | <b>78</b> | <b>206</b> |

Observaciones: Algunas de las frecuencias de intersección son nulas o menores de cinco. Para poder aplicar las «tablas de contingencia» correctamente es necesario que todas las frecuencias sean mayores o iguales que cinco. Por tanto, debido a que la muestra resulta demasiado pequeña no estamos en condiciones

de aplicarlo para comparar la independencia o no de los sucesos de las dos particiones.

Para subsanar esta dificultad hemos agrupado todos los sucesos que no sean «Cataluña» en uno solo al que podemos llamar, por ejemplo, «emigrantes» y en este caso nos queda la siguiente tabla:

|                        | «c»       | «g»       | Resto     | TOTAL      |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Cataluña . . . . .     | 14        | 17        | 25        | 56         |
| Emigrantes . . . . .   | 67        | 30        | 52        | 150        |
| <b>TOTAL . . . . .</b> | <b>81</b> | <b>47</b> | <b>78</b> | <b>206</b> |

En estas condiciones podemos aplicar el test: tenemos una partición con tres sucesos y otra con dos, por lo tanto, trabajamos con  $(3-1) \times (2-1) = 2$  grados de libertad.

Si cogemos un nivel de significación del 5 %, en las tablas, para dos grados de libertad encontramos un valor de 5.991.

El valor de la expresión de ( $\chi^2$ ) en este caso es 6.5071.

Como 6.5071 es mayor que 5.991 podemos rechazar la hipótesis de independencia, es decir: podemos afirmar que los diagnósticos primarios «síntomas paroxísticos» y «tentativas de suicidio» son significativamente dependientes de «proceder de Cataluña» y «ser emigrante».

Podemos preguntarnos en qué sentido son dependientes. Si estimamos las frecuencias relativas de los sujetos «c» y «g» de manera absoluta o restringiéndonos al conjunto de los emigrantes y al de los de Cataluña, obtenemos los siguientes resultados:

Frecuencia de «c» (síntomas paroxísticos) =  $81/205 = 0,39$ .

Frecuencia de «c» (condicionado a emigrante) =  $67/149 = 0,44$ .

Frecuencia de «c» (condicionado a Cataluña) =  $14/56 = 0,25$ .

Como se puede ver, el hecho de ser emigrante condiciona el suceso «síntomas paroxísticos» aumentando su probabilidad; en cambio el ser de Cataluña disminuye sensiblemente ésta.

Frecuencia de «g» (tentativas de suicidio) =  $47/206 = 0,22$ .

Frecuencia de «g» (condicionado a emigrante) =  $30/149 = 0,20$ .

Frecuencia de «g» (condicionado a Cataluña) =  $14/56 = 0,30$ .

En este caso vemos que el hecho de ser emigrante prácticamente no modifica la probabilidad de «tentativas de suicidio», en cambio en los pacientes de Cataluña se incrementa.

A continuación hemos practicado nuevas tablas de contingencia restringiendo el área geográfica, intentando delimitar una zona donde pueda predominar cierta variedad clínica, estudiando aquellas divisiones del espacio geográfico que da mayor número de pacientes.

El resultado de la comparación de las particiones: («síntomas paroxísticos», «tentativas de suicidio», «resto») y («Cataluña», «Andalucía oriental», Andalucía occidental», «resto») se presenta en la siguiente tabla de contingencia:

|                                | paroxísticos | suicidas | Resto | TOTAL |
|--------------------------------|--------------|----------|-------|-------|
| Cataluña . . . . .             | 14           | 17       | 25    | 56    |
| Andalucía oriental . . . . .   | 19           | 8        | 10    | 37    |
| Andalucía occidental . . . . . | 24           | 5        | 8     | 37    |
| Resto . . . . .                | 24           | 17       | 35    | 76    |
| TOTAL . . . . .                | 81           | 47       | 78    | 206   |

Tomando un nivel de significación del 5 % y considerando que tenemos  $(3 - 1) \times (4 - 1) = 6$  grados de libertad, el valor hallado en la tabla de ji-cuadrado es: 12.592.

Como el valor de la expresión (&) es igual a: 20.161213, es decir, es mayor que 12.592, podemos afirmar que ambas particiones son dependientes: *existe una dependencia entre los síntomas proxísticos, las tentativas de suicidio y la procedencia de Cataluña, Andalucía Oriental y Andalucía Occidental.*

La probabilidad (se estima) de «síntomas paroxísticos» es de 0,39 (como se vió antes).

La probabilidad («síntomas paroxísticos» condicionada a Andalucía Oriental) = 0,51. Es decir, aumenta considerablemente.

La probabilidad («síntomas paroxísticos» condicionada a Andalucía Occidental) = 0,64. O sea, aun es mayor.

La probabilidad («tentativas de suicidio») = 0,22.

Mientras que la probabilidad («tentativas de suicidio» condicionada a Andalucía Oriental) = 0,23, y la probabilidad («tentativas de suicidio» condicionada a Andalucía Occidental) = 0,12.

Se observa pues, una considerable diferencia entre ambas Andalucías.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

En 1777, LASSÉGE afirmó rotundamente: «La histeria no ha sido defi-

nida, ni lo será nunca», por ahora, parece que la profecía se cumple. Y a pesar de ello, existe una opinión entre los médicos, neurólogos y psiquiatras sobre lo que llamamos histeria.

En este estudio hemos utilizado el criterio operativo «ficción - intención - dramatización». Bajo dicho criterio, destacan estos pacientes por unos rasgos que hacen suponer que esta opinión de los médicos ha de tener cierta consistencia.

En los cálculos hemos encontrado ciertas diferencias con los enfermos totales del hospital donde hemos hecho el estudio. Estos hallazgos son:

- Predominio en enfermos jóvenes.
- Predominio en el sexo femenino.
- Los enfermos ingresan, en discrepancia con lo que se observa en el conjunto total de enfermos, procedentes de hospitales generales.
- Salen con alta a petición familiar en proporción muy superior a lo que ocurre en el resto de los enfermos.
- La estancia hospitalaria es menor de cinco días en la mayoría de los enfermos.
- El tratamiento fue expectante o una sola inyección de sedantes al ingreso y se recuperan con el aislamiento socio-familiar y una psicoterapia basada en una actitud de neutralidad

contemplativa ligeramente frustradora.

- No reingresan.
- Clínicamente presentan cuadros agudos de conversión neurológica, síntomas viscerales funcionales, síndromes paroxísticos, tentativas de suicidio, conductas teatrales que no ofrecen dificultad diagnóstica.

Este grupo de pacientes ha sido objeto de unas estadísticas acerca de su distribución geográfica en España, y se ha comprobado

- En conjunto, no se ha apreciado un predominio de distribución en ciertas áreas geográficas de la Península.

- En cambio al hacer el estudio separando variedades clínicas destaca que la forma de «crisis paroxística» es más frecuente estadísticamente dependiente en Andalucía Occidental y la forma «tentativas de suicidio» lo es en Cataluña.

Estos hallazgos coincidirán con la opinión de psiquiatras locales en el sentido de que Andalucía Occidental presenta una patoplastia especial de la patología psíquica («Patoplastia regional de las enfermedades psiquiátricas en Andalucía» P. GOTTOR, Sevilla Médica, Agosto, 1972). También es bien sabido que el suicidio es más frecuente en Cataluña que en el resto de España.

## FENOMENOS DE FAGOCITOSIS OBSERVADOS EN CELULAS NEOPLASICAS \*

### NOTA PRELIMINAR

Prof. CECILIO F. ROMAÑA  
(Barcelona)

Señor Presidente, señores Académicos, señoras, señores:

Hoy tendré el honor de presentar a Vds. algunas imágenes de actos de fagocitosis a cargo de células neoplásicas o de células sospechosas de serlo.

Quiero adelantar que esta comunicación tiene sólo el carácter de nota preliminar y es presentada en el deseo de llamar la atención de los especialistas sobre un fenómeno biológico un tanto olvidado. Como nota preliminar sus conclusiones no son absolutas, su estudio debe continuar y las observaciones deben ser confirmadas por otros autores para que adquieran real valor.

Nos interesamos por este tema después de habernos sumergido en el apasionante mundo de la inmunología neoplásica y de la lucha frecuentemente entablada entre células malignas y defensas celulares

y humorales de los tejidos atacados.

Al estudiar las características de las células malignas no hallamos referencias, en los tratados de oncología, a que tuvieran capacidad fagocitaria. Sólo cuando vimos una película sobre el cultivo de los tumores «in-vitro», film pasado con tiempo acelerado, nos llamó la atención la gran movilidad de ciertas células neoplásicas, movilidad que las llevaba a penetrar profundamente en los tejidos sanos vecinos, fenómeno que en las células normales está frecuentemente relacionado con su poder de captación.

### EXPERIENCIAS EN ANIMALES. MATERIAL Y METODOS

Disponiendo en nuestro laboratorio de un tumor de ratón, el sarcoma peritoneal T 180 que se transmite muy fácilmente de ratón a ratón

\* Sesión del día 31 - V - 77

por inoculación de exudado peritoneal rico en células, decidimos iniciar experiencias con este tumor.

El hecho de que las células de esta neoplasia tiene origen o se desarrollen a expensas de las células de revestimiento del endotelio peritoneal nos alentó en llevar adelante la experiencia. En efecto, estas células de revestimiento, como otras serosas, pertenecen al S.R.E.; era pues muy posible que las células neoplásicas conservaran la más importante función de aquel sistema: su capacidad fagocitaria. Además teníamos ya experiencia sobre la acción fagocitaria de las células endoteliales normales del peritoneo sobre bacilos de BCG.

El primer ensayo lo realizamos cultivando «in-vitro» células del sarcoma en medio del cultivo M 199 y agregando bacilos libres BCG. A las 48 horas sacrificamos el cultivo y realizamos extendidos de las células que fueron fijadas con acetona y coloreadas con Ziehl. En las preparaciones pudimos observar células tumorales fagocitando bacilos de BCG.

Posteriormente reiniciamos las experiencias con otra técnica: 2 ratones inoculados 48 horas antes con sarcoma T 180 fueron reinoculados con una suspensión de carbón vegetal estéril. Un ratón fue sacrificado a las 48 horas y otro a las 72 horas. Extendidos del exudado peritoneal fueron coloreados por el método de WRIGHT. Se pudieron observar muy buenas imágenes de fagocitosis del

carbón como apreciaremos en las diapositivas. No había duda de que los macrófagos eran células tumorales pues los núcleos son semejantes a los de las otras células neoplásicas vecinas y generalmente con buen número de nucleolos. En una preparación coloreada con Giemsa se observó la fagocitosis de una célula tumoral conteniendo carbón por otra de mayor tamaño igualmente tumoral.

Muchas de las células macrofágicas mostraban signos de necrobiosis: protoplasma pálido, abundantes vacuolas y destrucción de la membrana celular.

Ante este resultado alentador conseguido con carbón intentamos nuevamente obtener la fagocitosis de BCG. Para ello inoculamos en dos ratones una mezcla de células de sarcoma T 180 junto con una suspensión de bacilos procedentes de un cultivo en profundidad con muchas unidades libres. Los ratones fueron sacrificados a las 24 y a las 48 horas. En ambos ratones las preparaciones coloreadas con Ziehl mostraron buena cantidad de células neoplásicas conteniendo bacilos.

De igual manera que las células tumorales que habían fagocitado carbón, las que fagocitaron BCG mostraron signos de necrobiosis muy acentuado, fenómeno que, en ciertos casos, se extendía a las células vecinas libres de bacilos. Comentarios sobre las observaciones anteriores las reservamos para el final de esta comunicación.

## FENOMENOS DE FAGOCITOSIS EN NEOPLASIAS HUMANAS

### *Observación en células de linfoma*

En la literatura médica existen algunas publicaciones sobre fenómenos de fagocitosis observados en células de sangre leucémica, publicaciones a las cuales nos referiremos más adelante. Nosotros tratamos de conseguir sangre de casos de leucemias agudas para proseguir nuestras investigaciones. En la búsqueda de material llegó a mis manos una sangre clasificada como leucémica, pero que después resultó procedente de una enferma que sufría linfoma linfocítico (linfocitoma) difuso bien diferenciado. En el momento de la extracción de sangre el número de linfocitos blásticos era de 30 %. Es así como sin buscarlo especialmente estudiamos la capacidad fagocitaria de los blastocitos de un linfoma y no de una leucemia pura, error que consideramos más bien favorable, pues los linfomas son también llamados reticulomas o reticuloendotelomas a causa de su origen reticuloendotelial.

Las células sanguíneas en cuestión, después de centrifugadas y lavadas en medio M 199 fueron cultivadas en el mismo medio al cual se agregó suero AB y una suspensión de bacilos de BCG, colocando luego el cultivo a 37°. A las 48 horas el cultivo fue retirado, centrifugado lentamente y con el sedimento se hicieron extendidos luego coloreados

con Ziehl. Las imágenes que proyectaré inmediatamente muestran los fenómenos de fagocitosis observados en las células linfoides. Todo lleva a pensar que los fagocitos son blastocitos y no linfocitos adultos, pues al medio de cultivo no se agregó ningún inductor de la transformación blástica y el período de tiempo de cultivo sólo fue de 48 horas. Como veremos en las diapositivas sólo ciertas células linfoides tienen capacidad fagocítica. Muchas células fagocitarias entran en necrobiosis.

## FENOMENOS DE FAGOCITOSIS OBSERVADOS EN CELULAS DEL MELANOMA MALIGNO

Nuestras investigaciones también se orientaron hacia un tumor sólido el melanoma maligno. Hemos tenido oportunidad de cultivar dos biopsias de este tumor.

### *Material y método*

Las biopsias fueron puestas en cultivo pocas horas después de obtenidas. El cultivo se efectuó en medio M 199 después de haber desintegrado con agujas el tejido melánico y lavado dos veces el material obtenido. Al cultivo se agregó una suspensión de BCG y se colocó a 37° durante 48 h. Luego el cultivo fue centrifugado y se efectuaron extendidos con el sedimento, fijación con acetona y coloración con Ziehl.

El examen mostró frecuentes imá-

genes de células melánicas que contenían bacilos de Koch. La dificultad de poner en evidencia los bacilos de Koch por otro método de tinción impidió hasta ahora que usáramos coloraciones diferenciales para establecer si las células fagocitarias son melanocitos o melanófagos. Será necesario realizar una tinción que colorea simultáneamente los bacilos y la Dopa-oxidasa.

Hemos observado que muchas de las células melánicas, conteniendo o no bacilos ofrecen una interesante imagen con pseudopodios que dan al conjunto una «figura en granada» muy característica.

#### INVESTIGACION DE FENOMENOS DE FAGOCITOSIS EN CELULAS DE OTROS TUMORES

Hemos tenido oportunidad de realizar cultivos de células de dos tumores pulmonares epitelioides con extensión pleural. Los cultivos se realizaron en medio M 199 a partir de líquido pleural, agregando bacilos de BCG.

En ninguno de los dos casos pudimos observar fenómenos de fagocitosis. Entre tanto, el distinguido citólogo de la Ciudad Sanitaria F. Franco, doctor Rafael Ortiz, ha tenido la gentileza de comunicarme la observación de fenómeno de fagocitosis por parte de células de tumores adenocarcinomatosos también de origen pulmonar, y en células halladas en líquido pleural.

Como el doctor Ortiz no podía concurrir a esta reunión ha tenido la delicadeza de facilitarme algunas diapositivas aún inéditas de su colección particular a fin de que las enseñe. Las observaciones las realizó el doctor Ortiz en el transcurso de los exámenes de rutina para el diagnóstico citológico de los exudados pleurales. Casi siempre se trata de la fagocitosis de una célula tumoral por otra célula tumoral en una verdadera citofagia familiar, algo semejante a la observación realizada por nosotros en el sarcoma de ratón.

#### COMENTARIOS

Las imágenes que ha tenido el honor de presentar a ustedes merecen un corto comentario:

En el caso del sarcoma T 180 del ratón no hay ninguna duda sobre la filiación y la capacidad fagocitaria de las células neoplásicas. Su origen en el endotelio peritoneal explica, a nuestra manera de ver, su macrofagia.

Los infocitos que hemos visto, ricos en bacilos de BCG, también pueden ser relacionados con el S.R.E. En efecto, sabemos que las células sanguíneas tienen un origen común en el hemohistioblasto. Es verdad que hasta hace poco los linfocitos eran considerados totalmente desprovistos de capacidad fagocitaria. Pero la observación de su transformación en blastocitos, ya sea en forma natural o bajo la influencia de

inductores químicos, les han elevado a una jerarquía excepcional dentro de las células inmunológicamente competentes, y, justamente las células linfoides leucémicas tienen carácter embrionario, aún cuando patológico. En la bibliografía mundial hemos hallado algunos trabajos sobre la capacidad fagocitaria de las células leucémicas; el primero se remonta a 1927. En él, Timofejewsky y cols., refieren la fagocitosis de bacilos de Koch virulentos por mieloblastos sanguíneos en casos de «leucemia mieloblástica aguda», empleando una terminología actualmente en desuso. Un trabajo reciente que hemos consultado, es de Neuwistová y cols. (1975), titulado «Phagocytic Activity of Leukaemic blasts». Este trabajo se refiere a cultivos realizados con sangre de 20 adultos y 16 niños sufriendo de leucemias agudas. Las células leucémicas tenían «in vitro» una actividad fagocitaria elevada de Ferrioxidsacarcato en casos de «leucemia monocítica» y, en menor grado, en leucemias linfoblásticas o en leucemias reticulares. En nuestro caso los linfocitos macrofágicos observados provinieron, no de una leucemia sino de un linfoma. Neuwistová y cols. en el trabajo citado, indican en la bibliografía, una publicación, por ellos realizada, sobre fagocitosis observada en un linfoma sin precisar las células que la efectúan.

En nuestro caso las células fagocitarias han sido linfocitos que suponemos blastocitos, justamente por

la función que realizan y por saber que los linfocitos adultos no la efectúan.

Por último comentará los fenómenos de fagocitosis observados en células de melanoma maligno cargadas de melanina que hemos observado: nos interesamos por ese tumor al haber visto la acción curativa local que ejerce el BCG sobre metástasis melánicas de la piel cuando inyectado dentro del tumor, fenómeno que no ocurre con otras inmunostimulinas bacterianas anticancerosas como *Corynebacterium parvum*. Los autores que se han ocupado de dar una explicación a poder curativo local del BCG, como Morton (1976) se refieren a la acción estimulante de las defensas o a una posible acción alérgica local que provoca una reacción inflamatoria que acaba con las células neoplásicas. No hay referencias a fenómenos de fagocitosis por parte de las células melánicas. Quiero recordar aquí que las células melánicas de la piel normal también tienen origen en el mesénquima, en las crestas neurales, para algunos autores, mientras para otros en las células de Langerhans de la piel con las cuales tienen gran afinidad morfológica; células de Langerhans que pertenecen al SRE y participan de su función macrofágica.

Es muy interesante, pues, señalar que en nuestras tres observaciones de fagocitosis por células neoplásicas se puede descubrir en ellas una filiación con el SRE.

Sin embargo, éste no es el caso en las interesantes observaciones hechas por el doctor Ortiz en donde las células neoplásicas son de filiación endodérmica.

Consideramos que de confirmarse las investigaciones sobre capacidad fagocitaria de las células neoplásicas habrá una gran cantidad de problemas a investigar, entre los cuales se destacan: 1.º ¿Cuáles son los tipos celulares neoplásicos con mayor capacidad fagocitaria? 2.º ¿Qué relación existe entre la capacidad invasora de ciertos tumores y su capacidad de fagocitosis? 3.º ¿Qué relación existe entre malignidad y fagocitosis? 4.º ¿Qué relación existe entre enzimas proteolíticas fabricadas por las células tumorales y su capacidad de destrucción de las células normales? ¿Qué beneficio puede obtenerse en terapéutica

anticancerosa de la capacidad fagocitaria de las células neoplásicas? En fin, pueden haber otros problemas interesantes que escapan actualmente a nuestra visión.

#### AGRADECIMIENTOS

Debemos agradecer al profesor J. Piñol Aguadé, catedrático de Dermatología de la Facultad de Medicina y a la doctora T. Castel, del Servicio anexo, las facilidades que nos han ofrecido para obtener material de melanoma maligno. Agradecemos nuevamente al doctor R. Ortiz su amable colaboración a nuestro trabajo. Al Laboratorio Experimental de Terapéutica Inmunológica (LETI), vaya nuestro reconocimiento por las facilidades que nos ofreció para estas investigaciones.

#### BIBLIOGRAFIA

- BERNARD, J.; BESIS, M.; BIOZZI, G., y cols.: *Confrontations Cytologiques. Nouvelle Revue Française d'Hématologie*, 3, 6, 779-804, 1963.
- CARR YAN: *The Macrophage*. Academic Press, London and New York, 1973.
- EVERSON PEARSE, A. G.: *Histoquímica*. Aguilar, Madrid, 1960.
- MORTON, D. L.: *Inmunoterapia del Cáncer*. Visión Panorámica. Seminarios de Oncología. Editorial Médica Panamericana. Junin 831, Buenos Aires, 1976.
- NEUWISTOVÁ, O., y cols.: *Phagocytic Activity of Leukaemic Blasts*. *Acta Haematol.*, 53, 17-24, 1975.
- PIÑOL AGUADÉ, J.: *Citodiagnóstico de los tumores y reticulosis de la piel*. Stutex Ibérica. Barcelona, 1973.
- TIMOFEEVSKY, A. D. y cols.: *Zur Frage über die Reaktion pathologischer Leucocytenformen des Menschenbluts in vitro auf Tuberkelbacillen*. *Wich. Arch.*, 264, 3, 605-617, 1927.

**«VALORACION CLINICA DE UN NUEVO ESTEROIDE DERIVADO  
DEL ANDROSTANO. ESTUDIO DE SUS EFECTOS  
ERITROPOYETICOS Y ANABOLICOS»**

V. ALBEROLA, J. MARIN y E. NIETO

**INTRODUCCION**

Los esteroides anabolizantes puede decirse que entraron en la terapéutica desde que Papanicolau y Falk demostraron en 1938 la acción miotrófica de la testosterona a través de la producción de un balance positivo de nitrógeno. Desde entonces la farmacología se ha encargado de estudiar un gran número de sustancias dotadas de actividad anabolizante, pero que a diferencia de la testosterona estuvieran desprovistas de acción androgénica. Podemos decir que a pesar de los esfuerzos realizados ninguno de estos fármacos está totalmente desprovisto de efectos hormonales.

Desde el punto de vista farmacológico y bioquímico los esteroides anabolizantes introducidos en la terapéutica exhiben cualitativamente un perfil similar demostrando sólo

diferencias cuantitativas en lo que respecta a la intensidad de su acción anabólica y a los efectos indeseables, particularmente a la capacidad de virilización y hepatotoxicidad.<sup>2</sup>

La utilización clínica de estas sustancias es hoy amplia y derivada de la acción que los androstanos desarrollan a nivel de los distintos órganos y sistemas y que primordialmente se centra en:

*Sistema músculo - esquelético.* — Los esteroides anabolizantes ejercen un efecto favorable sobre la formación de la matriz ósea, lo que unido a la retención de  $C_a$  y P que determinan los hace útiles para el tratamiento de la osteoporosis, sobre todo la secundaria a la utilización prolongada de corticosteroides. De la retención nitrogenada y aumento de la síntesis proteica que

producen se deriva una acción anabólica miotrófica.

*Sistema hematopoyético.* — Hoy es bien conocido y está fuera de duda el efecto estimulante de la hemopoyesis por los esteroides androgénicos,<sup>3, 4, 16</sup> aunque no está bien dilucidado el mecanismo íntimo de su actuación. Es seguro que los andrógenos inducen un aumento de la producción de eritropoyetina por el riñón, con lo que se elevan los niveles plasmáticos de la misma; sin embargo éste no parece ser el único mecanismo implicado y algunos autores defienden que, además, los andrógenos ejercen una acción directa sobre las «stem cells» que una vez estimuladas darían lugar al precursor eritroide sensible a la eritropoyetina.<sup>4, 5</sup>

Aprovechando esta capacidad de estimular las células hemáticas de la médula se han utilizado estas sustancias en distintos procesos hematológicos que tienen como denominador común una anemia por insuficiencia medular. Entre ellos cabe citar:

1. Anemias aplásticas congénitas o adquiridas. Eritroblastopenia selectiva.
2. La hemoglobinuria paroxística nocturna.
3. Metaplasia mieloide.
4. Linfomas y leucemia linfoide crónica en fase terminal. Varios autores aportan su experiencia en estos procesos donde los androstanos desarrollan

una acción beneficiosa no sólo normalizando la hemoglobina, sino aumentando el número de granulocitos y plaquetas.<sup>16, 17</sup>

5. Leucemias agudas no linfoblásticas. Recientemente se ha señalado la posibilidad de una mayor supervivencia en estas leucemias cuando a la quimioterapia se asocia una terapéutica prolongada con andrógenos que mejora la insuficiencia medular.<sup>10</sup>

En estos trastornos hematológicos se han utilizado diversos esteroides anabolizantes y los resultados no parecen demostrar de antemano ventaja alguna de tal o cual fármaco, debiendo utilizar el de mayor actividad eritropoyética (que parece ir unida a la mayor capacidad anabólica) y con menores efectos colaterales. A este respecto hay que señalar de nuevo que ninguno está exento de efectos androgénicos y que la toxicidad hepática es más frecuente cuando se emplean andrógenos metilados en el C<sub>17</sub>, aunque los demás preparados también son capaces de inducir alteraciones del tejido hepático manifestadas fundamentalmente en forma de colostasis. Es ineludible cuando se espera un efecto estimulante de la eritropoyesis utilizar estos fármacos a dosis altas.

Recientemente ha sido sintetizado un nuevo esteroide anabolizante, cuya fórmula química responde a la 2 - formil - 17 ( ) metilandrosta - 1,4 -

dien - 11 ( ) 17 ( ) diol - 3 - one (Formebolone),\* soluble en agua y activo por vía oral y parenteral.

Existen ya numerosas experiencias con esta sustancia que demuestran sus efectos anabólicos. Ha quedado demostrada su acción positiva sobre el balance de C, P y N;<sup>14, 18</sup> actúa sobre la síntesis proteica como lo evidencia el aumento de incorporación de leucina a la albúmina<sup>14</sup> y el incremento de proteínas totales en pacientes con insuficiencia renal o nefrosis a quienes se administró el fármaco.<sup>6</sup>

En lo que respecta a la acción virilizante y toxicidad hepática parecen ser mínimos según se desprende de los distintos trabajos publicados.<sup>7, 8, 11, 12 y 18</sup>

Todo ello nos ha motivado a la utilización de este fármaco en pacientes afectos de insuficiencia medular por distintas causas, en los cuales valoramos no sólo los posibles efectos sobre la eritropoyesis, sino también su acción anabólica y la toxicidad hepática.

## MATERIAL Y METODO

Hemos administrado el fármaco a 13 pacientes, 8 varones y 5 hembras, en dosis que han sido variables según los casos, pero nunca inferiores a 0,5 mg por kg de peso y día. Tales pacientes están sometidos a tratamiento de larga dura-

ción tal como está indicado en las enfermedades que padecen y el presente trabajo sólo pretende recoger una primera valoración clínica y analítica sobre el efecto del preparado, realizada según los casos a los 60 y 90 días de tratamiento.

En todos los enfermos se han practicado estudios hematológicos que comportan recuento de elementos formes de la sangre, fórmula, reticulocitos, sideremia y estudio de médula ósea por aspiración o por biopsia de cresta iliaca.

Para verificar la acción sobre la síntesis proteica se estudian las proteínas totales y la electroforesis de proteínas.

Como parámetro que nos sirviera para detectar un posible efecto tóxico sobre el hígado se han determinado transaminasas, fosfatasas alcalinas y bilirrubina.

## CASUISTICA Y RESULTADOS

Dado el escaso número de pacientes tratados creemos oportuno describirlos individualmente, ya que además la falta de homogeneidad en el diagnóstico y en el tratamiento así lo aconsejan.

En los casos 1, 8 y 11 a los tres meses del tratamiento hemos repetido el estudio de la médula ósea, que no aporta ninguna diferencia valorable respecto al inicial.

Refiriéndonos al valor medio de los parámetros estudiados se comprueba que los hematíes desde un

\*Hubernol

valor inicial de 3.090.000 se elevan a 3.480.000 y la hemoglobina de 7,25 a 8,46 g %. La crisis reticulocitaria es franca y de 56.420 ascienden a 101.460 por mm<sup>3</sup>.

Se produce también un aumento medio de las proteínas totales (de 6,6 a 6,9), así como de la albúmina del suero (de 3,3 a 3,6), mucho menos marcado teniendo en cuenta que no eran pacientes con franca hipoproteinemia.

Si analizamos individualmente los casos, en tres pacientes la respuesta hematológica en el momento del control es nula.

Respecto a los efectos colaterales ningún paciente ha presentado ictericia ni las pruebas hepáticas demuestran variación significativa alguna. No hemos observado signos de virilización.

## COMENTARIOS

En las insuficiencias medulares, independientemente de las causas

que las provoquen, el único tratamiento farmacológico capaz de estimular la hemopoyesis lo constituye el empleo de esteroides androgénicos. Su utilización requiere dosis altas y prolongadas de tal modo que los efectos no suelen observarse antes de los dos meses.<sup>9</sup>

Si bien en las aplasias medulares con intensa citopenia las dosis aconsejadas oscilan de 1 a 2 mg/kg/día en otras situaciones de insuficiencia medular con citopenia moderada una androgenoterapia tan intensa no parece justificada.<sup>13</sup> Con este criterio y con la tendencia actual de utilizar los androstanos en situaciones como leucemias, linfomas, mielosclerosis, etc., que comprometen la hemopoyesis hemos iniciado el tratamiento con un nuevo esteroide derivado del androstano en los pacientes arriba reseñados con estos procesos. Y hemos de señalar, haciendo hincapié en que se trata de una primera valoración y es necesario seguir la evolución largo tiempo, que la respuesta ha sido favorable. No

Caso 1. M. P. G., varón, de 58 años. Diagnóstico: lupus eritematoso sistémico. Estudio histológico de médula ósea: moderada aplasia hemopoyética con focos de mioesclerosis (fig. 1). Tratamiento: Formebolone 1 mg/kg/día por os. Inmunosupresores.

| Resultados                                 | Día 1     | Día 60    | Día 90    |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Hematíes . . . . .                         | 2.700.000 | 3.550.000 | 3.650.000 |
| Hb (gr %) . . . . .                        | 7         | 7,4       | 8,3       |
| Reticulocitos (mm <sup>3</sup> ) . . . . . | 62.000    | 177.500   | 175.200   |
| Fe (mcg %) . . . . .                       | 157       | 154       | 160       |
| Proteínas (gf %) . . . . .                 | 6,9       | 7,5       | 8         |
| Albúmina (gr %) . . . . .                  | 3,5       | 3,8       | 4,2       |
| TGO (mU/ml) . . . . .                      | 2         | 23        | 18        |
| TGP (mU/ml) . . . . .                      | 5         | 13        | 12        |
| Fosfatasas alcalinas . . . . .             | 28        | 24        | 32        |
| Bilirrubina total (mg %) . . . . .         | 1,6       | 1,4       | 1,8       |

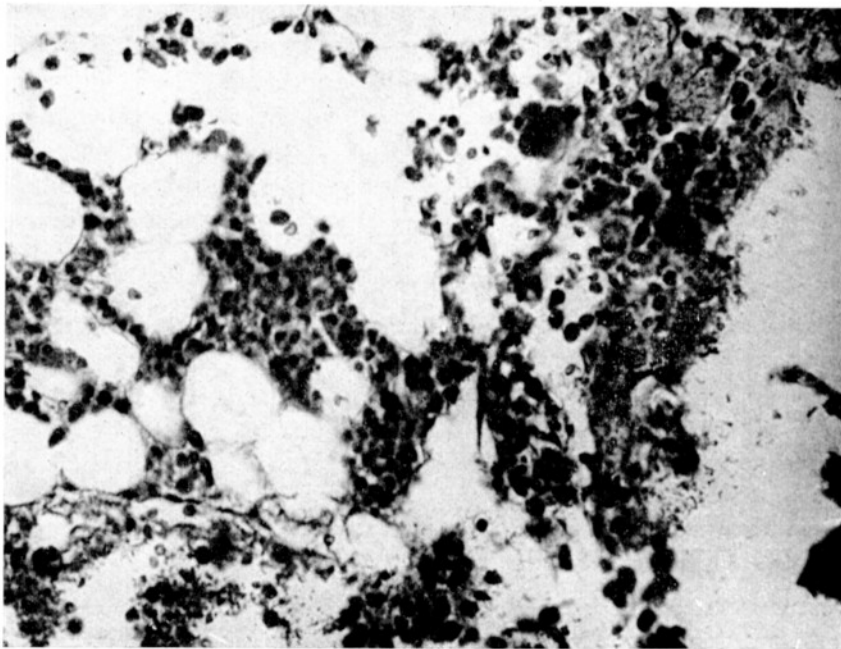


Fig. 1

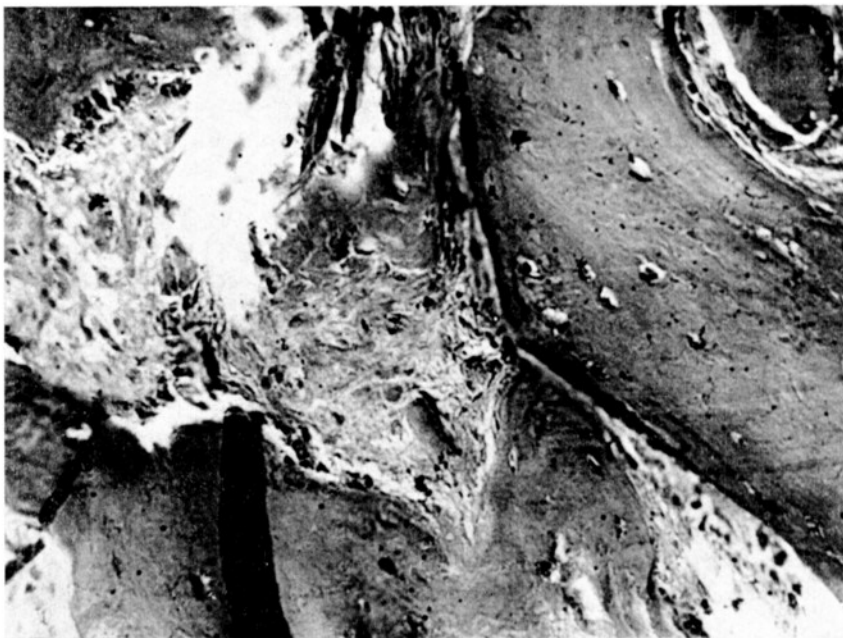


Fig. 2

CASO 2. P. M. H., varón, de 78 años. Diagnóstico: enfermedad de Paget. Estudio histológico de médula ósea: mielosclerosis. Tratamiento: Formebolone 0,5 mg/kg, per os.

| Resultados                  | Día 1     | Día 60    |
|-----------------------------|-----------|-----------|
| Hematíes. . . . .           | 2.200.000 | 3.500.000 |
| Hb. . . . .                 | 6,8       | 8,8       |
| Reticulocitos. . . . .      | 70.400    | 77.000    |
| Fe. . . . .                 | 112       | 120       |
| Proteínas totales . . . . . | 6,7       | 7,2       |
| Albúmina. . . . .           | 3,2       | 3,5       |
| TGO . . . . .               | 11        | 14        |
| TGP . . . . .               | 11        | 21        |
| Fosfatasas . . . . .        | 272       | 258       |
| Bilirrubina . . . . .       | 0,6       | 0,7       |

CASO 3. A. M. G., de 72 años, varón. Diagnóstico: enfermedad de Paget. Estudio histológico de médula ósea: mielosclerosis (fig. 2). Tratamiento: Formebolone 0,5 mg/kg, per os.

| Resultados             | Día 1     | Día 60    |
|------------------------|-----------|-----------|
| Hematíes. . . . .      | 3.850.000 | 3.920.000 |
| Hb. . . . .            | 7,8       | 8         |
| Reticulocitos. . . . . | 69.300    | 117.600   |
| Fe. . . . .            | 118       | 134       |
| Proteínas. . . . .     | 7,2       | 7,4       |
| Albúmina. . . . .      | 3,6       | 3,8       |
| TGO . . . . .          | 12        | 11        |
| TGP . . . . .          | 11        | 10        |
| Fosfatasas . . . . .   | 254       | 268       |
| Bilirrubina . . . . .  | 0,9       | 0,7       |

CASO 4. J. M. M., de 62 años, varón. Diagnóstico: leucemia linfoide crónica. Médula ósea: infiltración de elementos linfocitarios con depresión de líneas eritropoyética y granulocítica. Tratamiento: Formebolone 0,5 mg/kg, per os. Tratado durante meses con clorambucil.

| Resultados             | Día 1   | Día 60    |
|------------------------|---------|-----------|
| Hematíes. . . . .      | 290.000 | 3.400.000 |
| Hb. . . . .            | 7,5     | 8,6       |
| Reticulocitos. . . . . | 43.500  | 85.000    |
| Fe. . . . .            | 115     | 108       |
| Proteínas. . . . .     | 6,3     | 6,8       |
| Albúmina. . . . .      | 3,4     | 3,7       |
| TGO . . . . .          | 20      | 16        |
| TGP . . . . .          | 8       | 12        |
| Fosfatasas . . . . .   | 34      | 37        |
| Bilirrubina . . . . .  | 0,6     | 0,7       |

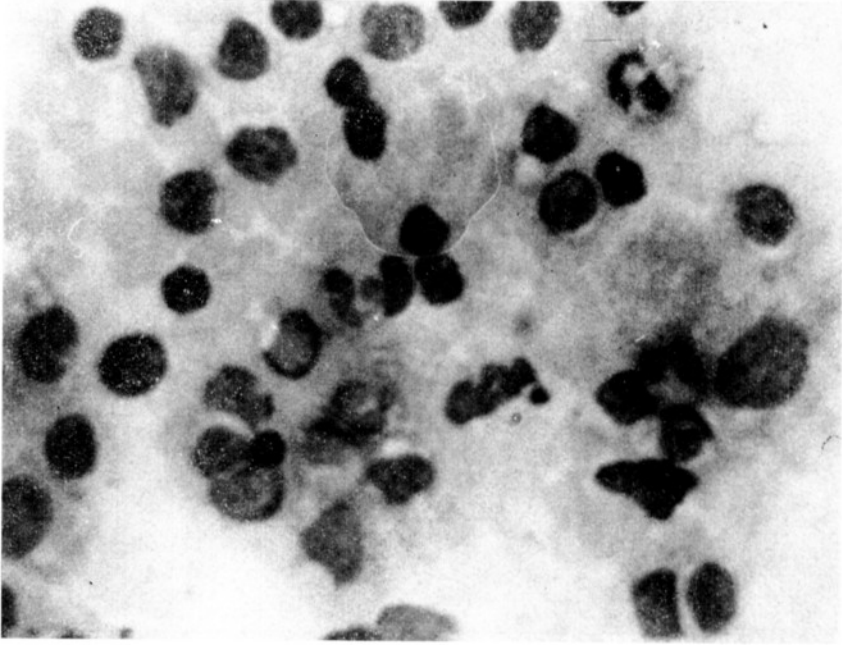


Fig. 3

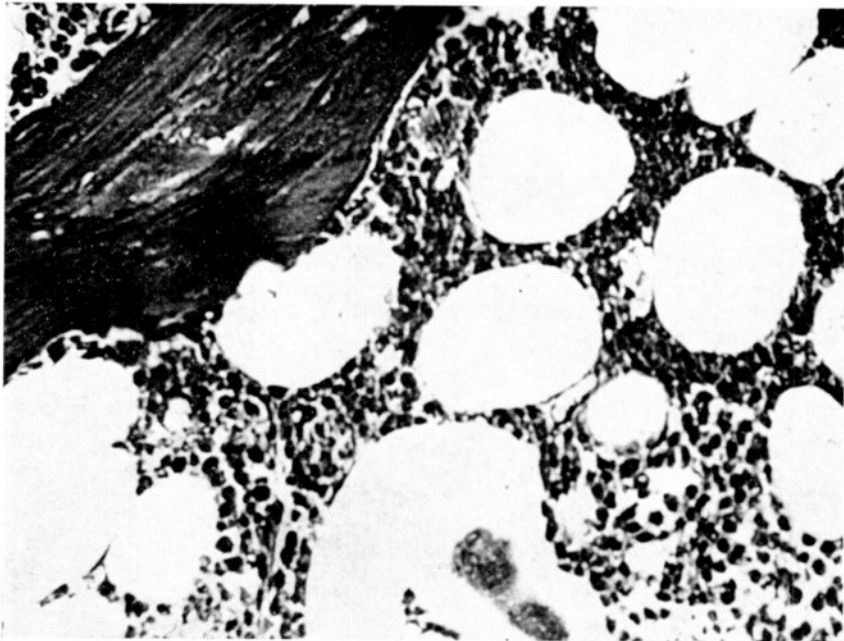


Fig. 4

CASO 5. R. M. F., de 63 años, hembra. Diagnóstico: linfosarcoma difuso. Médula ósea: invasión de elementos linfocitarios con depresión de líneas medulares. Tratamiento: Fermobolone 0,5 mg/kg, per os.

| Resultados                  | Día 1     | Día 60    |
|-----------------------------|-----------|-----------|
| Hematíes. . . . .           | 3.900.000 | 4.200.000 |
| Hb. . . . .                 | 10,2      | 11,4      |
| Reticulocitos. . . . .      | 42.900    | 142.800   |
| Fe. . . . .                 | 134       | 118       |
| Proteínas totales . . . . . | 7,4       | 7,2       |
| Albúmina. . . . .           | 3,6       | 3,7       |
| TGO . . . . .               | 18        | 16        |
| TGP . . . . .               | 11        | 9         |
| Fosfatasas . . . . .        | 62        | 48        |
| Bilirrubina . . . . .       | 0,8       | 0,6       |

CASO 6. D. M. M., de 74 años, hembra. Diagnóstico: hipoplasia medular. Médula ósea: aplasia grado I (fig. 4). Tratamiento: Formebolone 0,5 mg/kg, per os.

| Resultados                  | Día 1     | Día 60    |
|-----------------------------|-----------|-----------|
| Hematíes. . . . .           | 3.600.000 | 4.100.000 |
| Hb. . . . .                 | 9,1       | 10,5      |
| Reticulocitos. . . . .      | 36.000    | 102.500   |
| Fe. . . . .                 | 145       | 118       |
| Proteínas totales . . . . . | 6,1       | 6,8       |
| Albúmina. . . . .           | 2,8       | 3,4       |
| TGO . . . . .               | 10        | 12        |
| TGP . . . . .               | 8         | 10        |
| Fosfatasas . . . . .        | 59        | 43        |
| Bilirrubina . . . . .       | 0,7       | 0,8       |

CASO 7. E. T. B., de 74 años, varón. Diagnóstico: anemia aplástica. Médula ósea: aplasia grado III (fig. 5). Tratamiento: Formebolone 1 mg/kg, per os, y 0,5 mg/kg/día im. Corticoides.

| Resultados             | Día 1     | Día 60    |
|------------------------|-----------|-----------|
| Hematíes. . . . .      | 2.800.000 | 1.850.000 |
| Hb. . . . .            | 6,4       | 3,8       |
| Reticulocitos. . . . . | 95.200    | 18.500    |
| Fe. . . . .            | 230       | 210       |
| Proteínas. . . . .     | 5,8       | 6,2       |
| Albúmina. . . . .      | 2,4       | 2,6       |
| TGO . . . . .          | 18        | 24        |
| TGP . . . . .          | 14        | 28        |
| Fosfatasas . . . . .   | 32        | 38        |
| Bilirrubina . . . . .  | 1,2       | 0,8       |

El paciente fallece a los 40 días de iniciar el tratamiento.

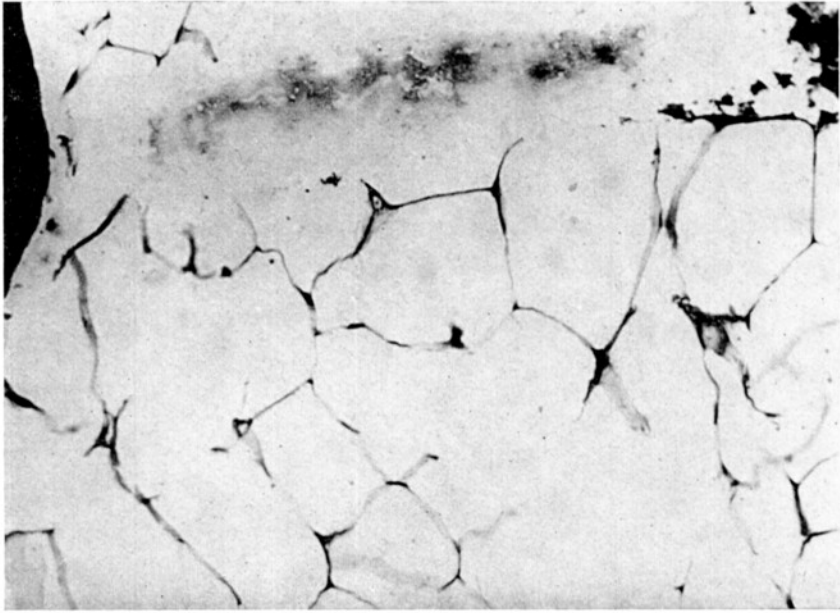


Fig. 5

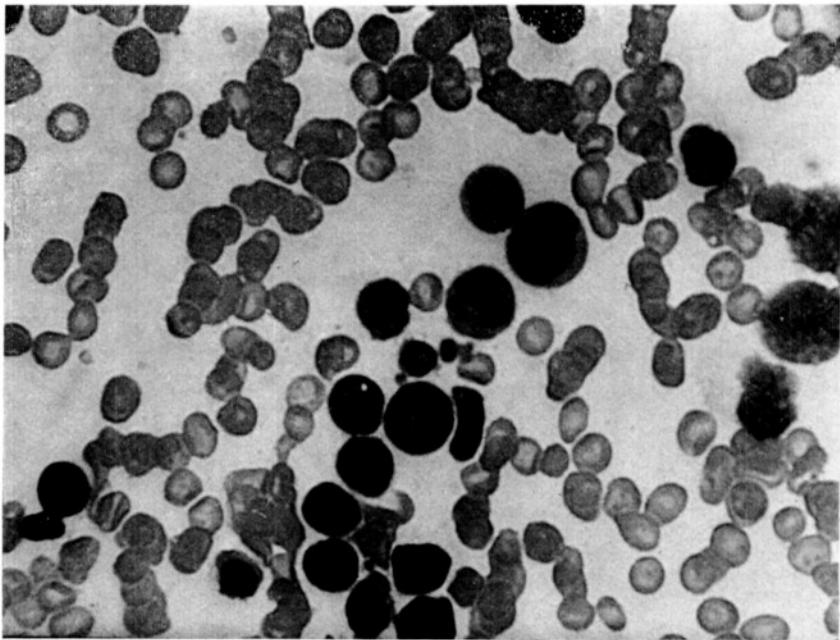


Fig. 6

CASO 8. J. G. P., de 32 años, varón. Diagnóstico: leucemia aguda mieloblástica (pauciblastica). Médula ósea: moderada invasión de mieloblastos. Depresión intensa de la serie eritropoyética (fig. 6). Tratamiento: Formebolone 0,5 mg/kg/día, per os.

| Resultados              | Día 1     | Día 60    | Día 90    |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Hematíes . . . . .      | 2.300.000 | 2.600.000 | 2.900.000 |
| Hb . . . . .            | 6,1       | 6,5       | 7         |
| Reticulocitos . . . . . | 32.200    | 46.800    | 49.300    |
| Fe . . . . .            | 118       | 132       | 140       |
| Proteínas . . . . .     | 6,8       | 7,1       | 7         |
| Albumina . . . . .      | 3,8       | 3,7       | 3,8       |
| TGO . . . . .           | 16        | 14        | 18        |
| TGP . . . . .           | 12        | 13        | 20        |
| Fosfatasas . . . . .    | 48        | 42        | 56        |
| Bilirrubina . . . . .   | 0,8       | 0,6       | 1,2       |

CASO 9. M. C. P., hembra, de 62 años. Diagnóstico: metaplasia mioide agnógena. Médula ósea: mielofibrosis. Tratamiento: Formebolone 0,5 mg/kg/día, per os.

| Resultados              | Día 1     | Día 60    |
|-------------------------|-----------|-----------|
| Hematíes . . . . .      | 3.500.000 | 3.600.000 |
| Hb . . . . .            | 7,6       | 7,8       |
| Reticulocitos . . . . . | 49.000    | 64.800    |
| Fe . . . . .            | 160       | 148       |
| Proteínas . . . . .     | 6,9       | 7,4       |
| Albumina . . . . .      | 3,4       | 3,8       |
| TGO . . . . .           | 24        | 28        |
| TGP . . . . .           | 28        | 34        |
| Fosfatasas . . . . .    | 64        | 72        |
| Bilirrubina . . . . .   | 0,7       | 0,6       |

CASO 10. E. C. R., hembra, de 80 años. Diagnóstico: anemia aplásica. Médula ósea: aplasia grado II (fig. 7). Tratamiento: Formebolone 1 mg/kg/día, per os.

| Resultados              | Día 1     | Día 60    |
|-------------------------|-----------|-----------|
| Hematíes . . . . .      | 2.650.000 | 3.600.000 |
| Hb . . . . .            | 6,1       | 9,1       |
| Reticulocitos . . . . . | 78.000    | 192.000   |
| Fe . . . . .            | 87        | 114       |
| Proteínas . . . . .     | 6,6       | 6,9       |
| Albumina . . . . .      | 3,4       | 3,7       |
| TGO . . . . .           | 7         | 12        |
| TGP . . . . .           | 4         | 7         |
| Fosfatasas . . . . .    | 33        | 43        |
| Bilirrubina . . . . .   | 0,7       | 0,5       |

CASO 11. C. M. M., de 48 años, hembra. Pancitopenia con médula rica. Insuficiencia cualitativa de la eritropoyesis. Médula ósea: hiperplasia de la serie roja con trastornos de la maduración. Tratamiento: Formebolone 0,5 mg/kg, per os.

| Resultados              | Día 1     | Día 60    | Día 90    |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Hematíes. . . . .       | 3.400.000 | 3.700.000 | 4.100.000 |
| Hb. . . . .             | 8,6       | 9,1       | 10,6      |
| Reticulocitos . . . . . | 51.000    | 126.000   | 139.400   |
| Fe. . . . .             | 156       | 154       | 128       |
| Proteínas . . . . .     | 7,3       | 7         | 7,2       |
| Albumina . . . . .      | 3,8       | 3,9       | 4,1       |
| TGO. . . . .            | 7         | 14        | 8         |
| TGP . . . . .           | 6         | 11        | 8         |
| Fosfatasas . . . . .    | 54        | 47        | 56        |
| Bilirrubina . . . . .   | 0,5       | 0,6       | 0,7       |

CASO 12. A. C. M., de 66 años, varón. Diagnóstico: hipoplasia medular. Médula ósea: el estudio histológico muestra moderada sustitución del tejido hemopoético por grasa (aplasia grado I). Tratamiento: Formebolone 0,5 mg/kg, per os.

| Resultados             | Día 1     | Día 60    |
|------------------------|-----------|-----------|
| Hematíes. . . . .      | 3.600.000 | 3.900.000 |
| Hb. . . . .            | 8,1       | 8,9       |
| Reticulocitos. . . . . | 64.800    | 120.900   |
| Fe. . . . .            | 118       | 137       |
| Proteínas. . . . .     | 5,9       | 6,3       |
| Albumina. . . . .      | 2,8       | 3         |
| TGO . . . . .          | 11        | 17        |
| TGP . . . . .          | 8         | 14        |
| Fosfatasas . . . . .   | 28        | 24        |
| Bilirrubina . . . . .  | 0,8       | 1,2       |

CASO 13. J. S. K., de 66 años, varón. Diagnóstico: anemia aplásica (probablemente por fenilbutazonas). Médula ósea: aplasia grado II. Tratamiento: Formebolone 1 mg/kg, per os.

| Resultados             | Día 1     | Día 60    |
|------------------------|-----------|-----------|
| Hematíes. . . . .      | 2.800.000 | 2.700.000 |
| Hb. . . . .            | 7,5       | 7,3       |
| Reticulocitos. . . . . | 39.200    | 39.000    |
| Fe. . . . .            | 137       | 148       |
| Proteínas. . . . .     | 6,9       | 6,5       |
| Albumina. . . . .      | 3,4       | 3,3       |
| TGO . . . . .          | 14        | 12        |
| TGP . . . . .          | 8         | 9         |
| Fosfatasas . . . . .   | 38        | 44        |
| Bilirrubina . . . . .  | 0,6       | 0,9       |

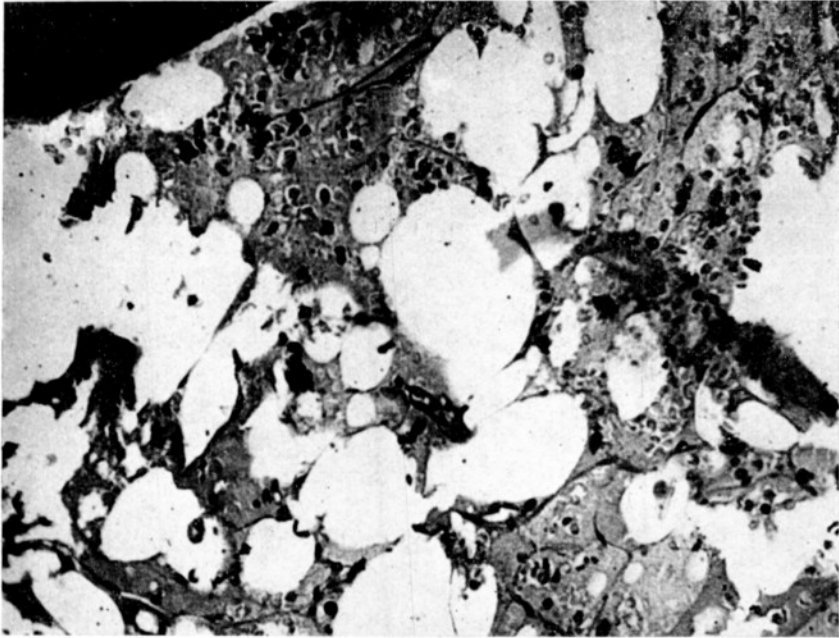


Fig. 7

podemos decir lo mismo de las anemias aplásicas en que hasta el momento la respuesta es escasa o nula, pero es bien sabido que ésta puede demorarse más allá del tercer mes y que en un porcentaje de casos, variable según las estadísticas pero que puede llegar al 50 %, la androgenoterapia fracasa en el tratamiento de estas aplasias.

En la mielofibrosis algunos autores han llegado a señalar que la terapéutica con androstanos puede conseguir incluso que el tejido fibrótico sea reemplazado por tejido eritroide.<sup>9, 16</sup> Nosotros en un caso en que hemos practicado nuevo estudio histológico no apreciamos variación alguna.

Nos parece interesante destacar que en el caso de insuficiencia medular cualitativa que hemos tratado (paciente con pancitopenia y médula rica) se ha conseguido una buena respuesta, pues es bien sabido que la androgenoterapia suele ser poco activa en este tipo de anemias con diseritropoyesis (refractarias sideroblásticas, eritremias, HPN).

Si bien con casuística escasa y que requiere evaluación a más largo plazo, podemos concluir en este primer estudio que hemos obtenido buenos resultados, cuando menos comparables a otros esteroides androgénicos y quedando constancia de una perfecta tolerancia al prepa-

rado con el que no hemos observado efecto colateral alguno.

## RESUMEN

Los autores han estudiado un nuevo esteroide anabolizante derivado del androstano en 13 pacientes con

insuficiencia medular en su mayoría secundaria a distintos procesos hematológicos. Se ha evidenciado un efecto beneficioso sobre la eritropoyesis y también sobre la síntesis proteica. La tolerancia ha sido buena con ausencia de efectos colaterales en los pacientes tratados.

## BIBLIOGRAFIA

1. BAULIEU, E. E.: The action of hormone metabolites. A new concept in endocrinology. A review on the metabolism and the activity of testosterone. *Ann. Clin. Res.*, 2, 246, 1970.
2. CUENCA, E.: Bases farmacológicas del tratamiento con anabolizantes. *Rev. Clin. Esp.*, 120, 6, 509-514, 1971.
3. DUARTE, L.; SÁNCHEZ MEVAL, L.; LABARDINI, J.; ARRIAGA, L.: The erythropoietic effect of anabolic steroids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 125, 1030, 1967.
4. EDITORIAL: Current concepts of the action of androgenic steroids on erythropoiesis. *The Journal of Pediatrics*, 83, 703-708, 1973.
5. EDITORIAL: Esteroides anabolizantes en el tratamiento de la aplasia medular (AM). *Mundo Farmacéutico*, 20, 4-12, 1975.
6. ESOSITO, R.; PLUVIO, M.; GIORDANO, D.: Anabolic agents in kidney disease: the effect of formebolone on protein synthesis in patients with renal insufficiency or nephrosis. *Current Medical Research and Opinion*, 3, 43, 1975.
7. GELLI, D.; VJDNATI, E.: Metabolic studies with Formebolone (2-Formyl-17 (alfa)-Methylandrosta-1, 4-diene-611 (alfa), 17 (Beta)-Diol-3-one) in humans. *Int. Med. Res.*, 4, 96, 1976.
8. GOMARASCA, M.: 2-formil-11 (alfa)-idrossi- $\Delta^1$ -metiltestosterone: nuovo steroide idrosolubile anabolizzante. *Minerva Medica*, 62, 842, 1971.
9. GORSHEIR, D.; MURPHY, S.; GARDNER, F. H.: Comparative study on the erythropoietic effects of androgens and their mode of action. *J. Appl. Physiol.*, 35, 376, 1973.
10. HOLLARD, D.; SOTTO, J. J.; BACHELOT, C.; MICHALLET, M.; RIBAUD, P.; SCHAEFER, R.; WAGUET, J. C.: Essai d'androgenotherapie dans le traitement des leucemies aiguës non lymphoblastique. *Nouv Presse Med.*, 20, 1289-1293, 1976.
11. MOLINO, N.; BELLUARDO, C.; ROSSO, B.: Le sindromi disprotidemiche in geriatria e loro trattamento con un nuovo steroide anabolizzante derivato dall'androstano (2-formil-11  $\alpha$ -idrossi- $\Delta^1$ -metiltestosterone). *Nostra esperienza clinica. Clinica Terapeutica*, 66, 167, 1973.
12. PARDINI, C.; TERRENI, F.: Esperienze cliniche con un nuovo steroide anabolizzante: il 2-formil-17 ( $\alpha$ )-metilandrosta-1,4-dien-11 ( $\alpha$ ), 17 ( $\beta$ )-diol-3-one. *Clinica Terapeutica*, 58, 343, 1971.
13. NAJEAN, Y.; DRESCH, C.; LAPREVOTTE, I.: Balance a largo plazo del tratamiento de las insuficiencias medulares con andrógenos. *Rev. Clin. Osp.*, 120, 6, 527-532, 1971.

14. PIATTI, N.; POZI, G.: Sperimentazione con formil - 17 ( $\alpha$ ) metilandrosta 1,4, dien - 11 ( $\alpha$ ) 17 ( $\beta$ ) - diol - 3 - one in clinica geriatrica. Clin. Terap., 74, 145-166, 1975.
15. SAHIDI, N. T.: Androgens and erythropoiesis. New Eng., J. Med., 289, 72, 1973.
16. SÁNCHEZ MEDAL, I.: Androstanos en hematología clínica. Rev. Clín. Esp., 120, 533-538, 1971.
17. SÁNCHEZ MEDAL, I.: The hemopoietic action of androstanes. En C. V. Moore and E. Brown. Progress in Hematology. Ed. 1971.
18. VACCARI, A., y E. LIVINI: Bilancio dell'N, del C<sub>3</sub> e del P nell'uomo in sequito a somministrazione con 2 - formil - 17 ( $\alpha$ ) metilandrosta - 1,4 - dien - 11 ( $\alpha$ ) 17 ( $\beta$ ) - diol - 3 - one. Minerva Médica, 62, 846, 1971.

# Gastrosorb®

## Antiácido-gastroprotector

actúa de forma **directa y rápida** para desarrollar su poder de protección.

### Composición

Por comprimido masticable:

Beta-glicerato de aluminio . . . . 50 mg.  
Hidróxido de aluminio, gel seco . . . 175 mg.  
Trisilicato magnésico . . . . . 350 mg.

### Indicaciones

Hiperclorhidria, gastralgias y pirosis.  
Gastritis; úlceras gástricas, úlceras duodenales;  
gastritis y úlceras de etiología yatrogénica.

### Dosis

1 a 2 comprimidos, a tomar masticados en el intervalo entre las principales comidas (hora y media después de cada comida), según la gravedad de la dolencia o la magnitud de los síntomas.

### Contraindicaciones

No se conocen.

### Incompatibilidades

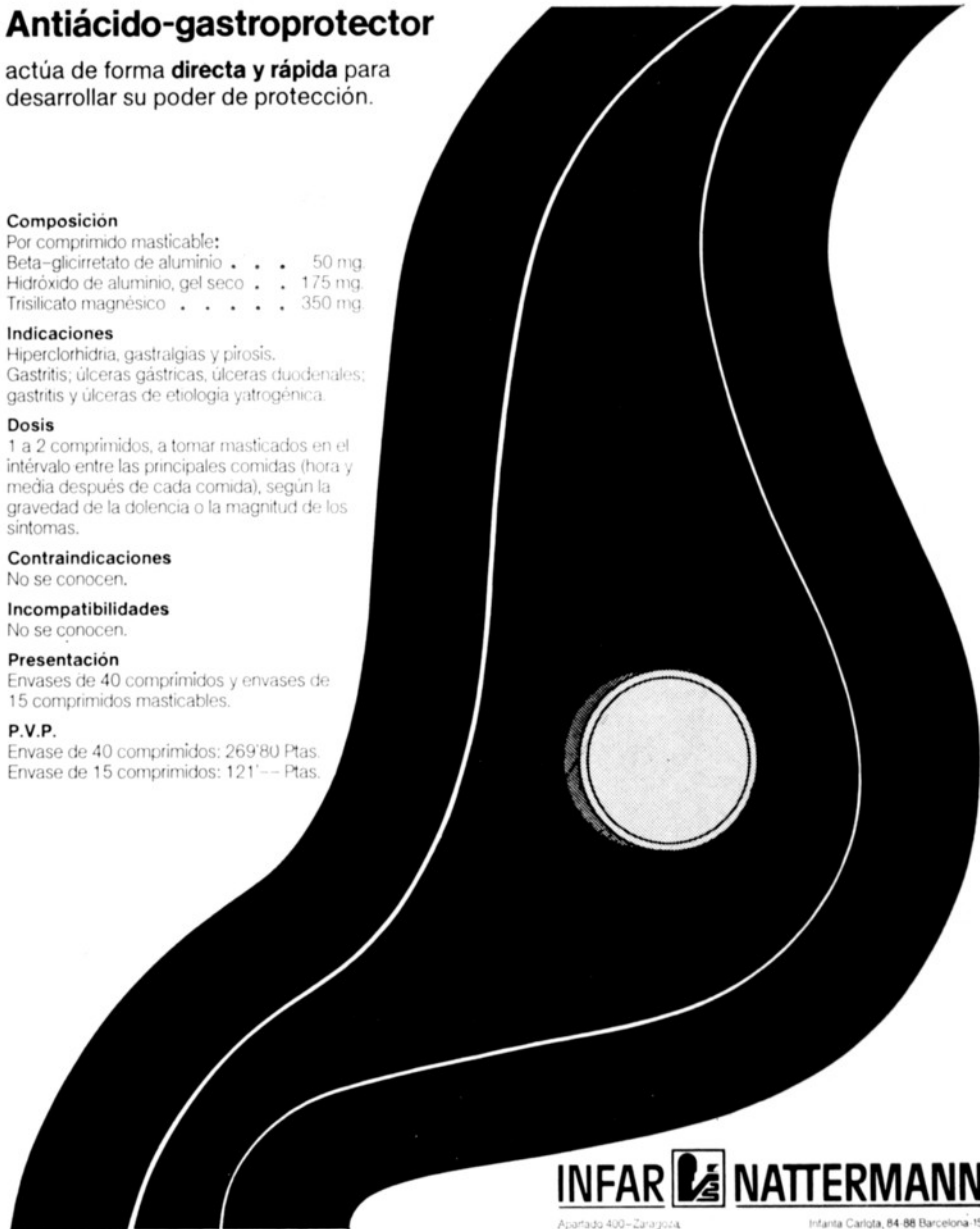
No se conocen.

### Presentación

Envases de 40 comprimidos y envases de 15 comprimidos masticables.

### P.V.P.

Envase de 40 comprimidos: 269'80 Ptas.  
Envase de 15 comprimidos: 121'-- Ptas.



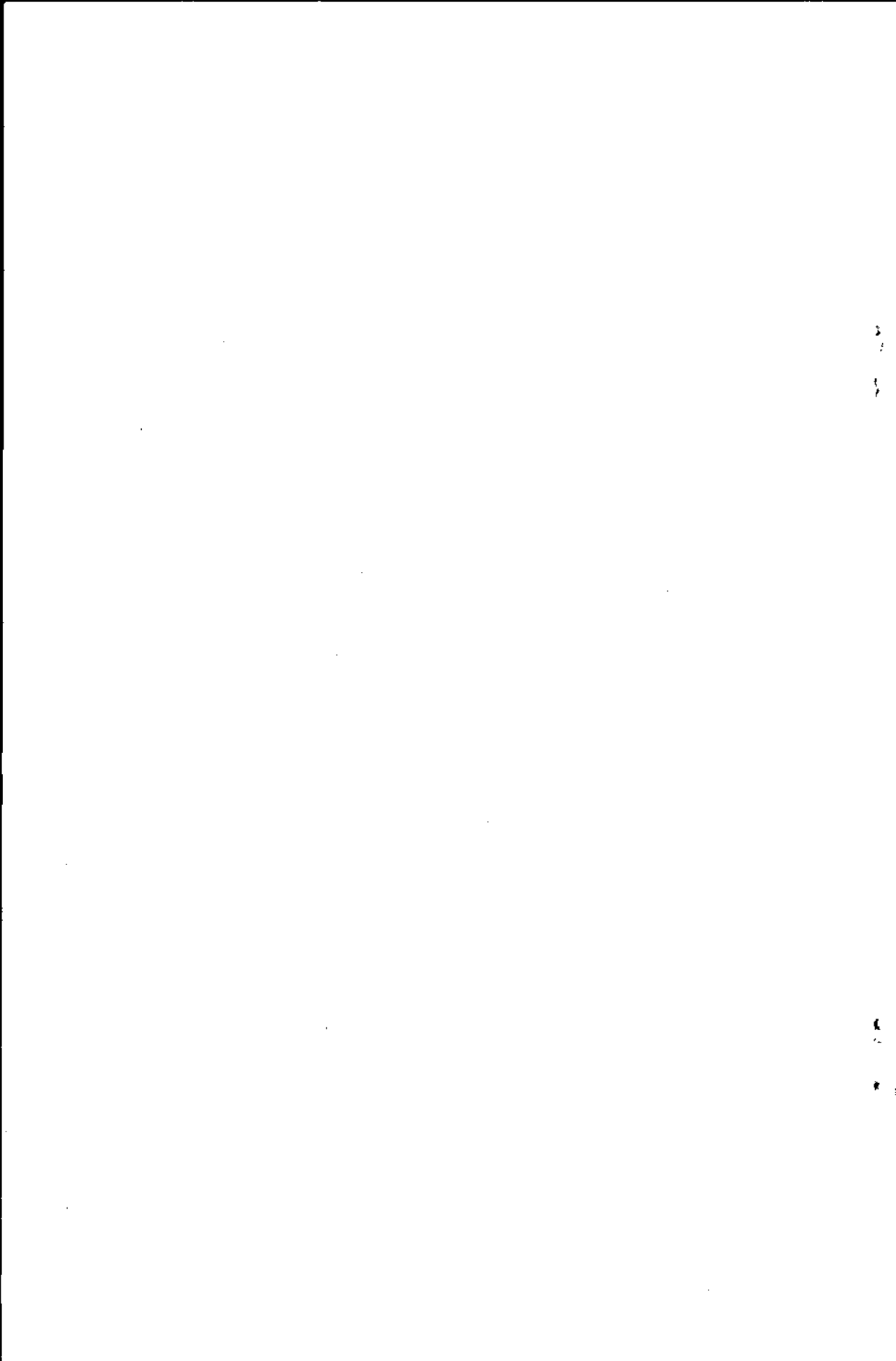
**INFAR**  **NATTERMANN**

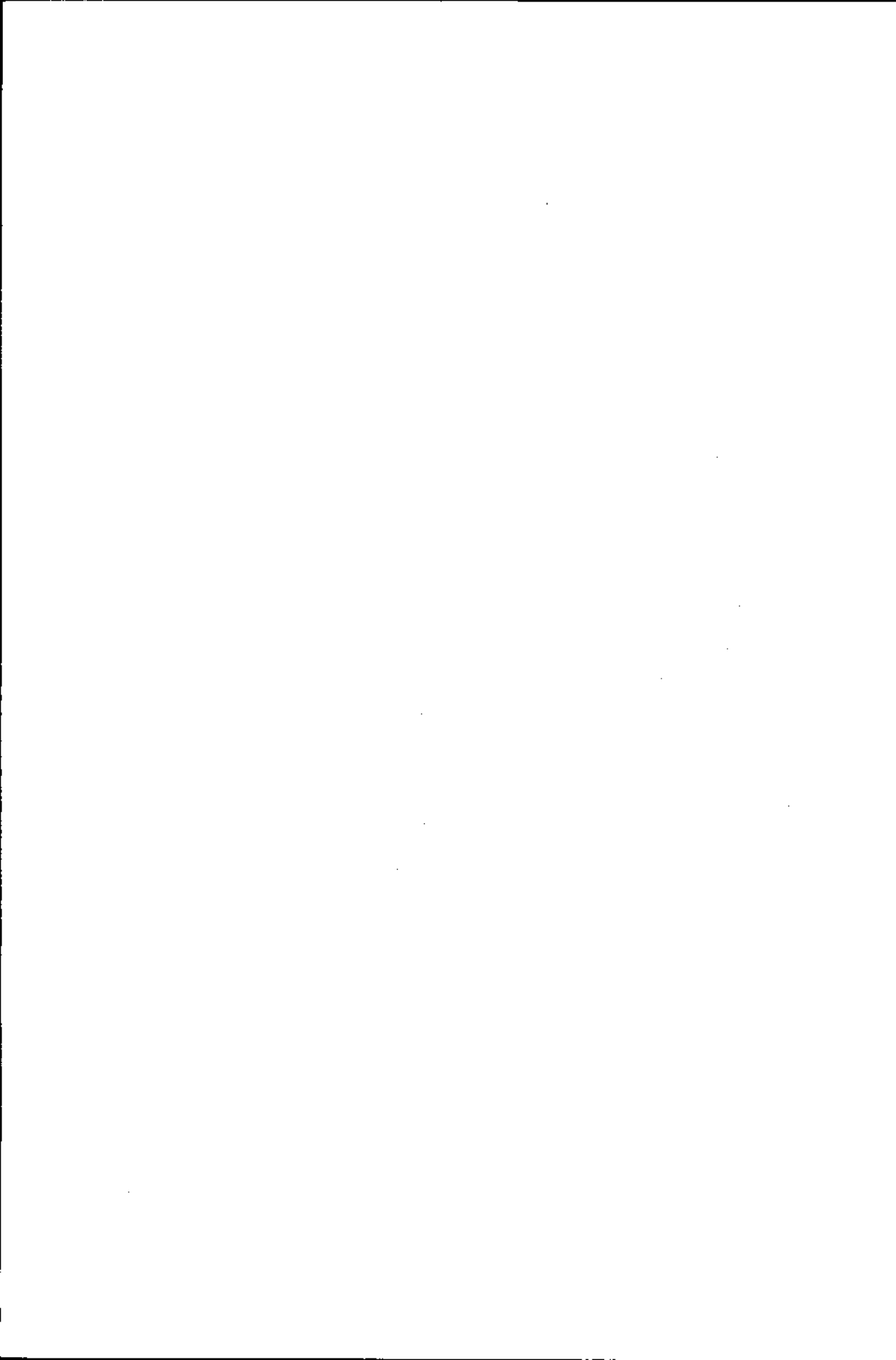
Apartado 400-Zaragoza

Infanta Carlota, 84-88 Barcelona-15

**ANALES DE MEDICINA  
Y CIRUGIA**

N.º 249 Julio-Septiembre 1977







**FORMULA:**

Acido acetilsalicilico - Fenacetina - Fosfato de codeina.

**INDICACIONES:**

ANALGESICO - ANTIPIREITICO - SEDANTE

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

**PRECAUCIONES:**

Cuando se administra por via bucal, debe hacerse con precaución en sujetos con ulcus gastroduodenal, gastritis aguda o gastritis crónica con hipercloridria.

**POSOLOGIA-PRESENTACION-PRECIO:**

1 ó 2 tabletas o supositorios 2 - 3 veces al dia.

|                                    |       |                |
|------------------------------------|-------|----------------|
| tubo con 20 tabletas               | ..... | P. V. P. 61,00 |
| "    "    10    "                  | ..... | P. V. P. 39,00 |
| sobre    "    2    "               | ..... | P. V. P. 9,00  |
| Adult-caja    "    10 supositorios | ..... | P. V. P. 81,00 |
| Inf ->    "    10    "             | ..... | P. V. P. 61,00 |

en el síndrome gripal

**Veganin**  
Prescrito en A.B.S.S.



**LABORATORIO  
SUBSTANCIA**

POL. IND. MANSO MAYEU - PAAT DE LLOBREGAT