

# ANTIOQUIA MEDICA

VOLUMEN 6 — MEDELLIN, FEBRERO DE 1956 — NUMERO 1

Continuación de "BOLETIN CLINICO" y de "ANALES DE LA ACADEMIA DE MEDICINA"  
Tarifa Postal reducida—Licencia N° 1.896 del Ministerio de Correos y Telégrafos.  
Organo de la Facultad de Medicina y de la Academia de Medicina.

Editada en la Imprenta Universidad de Antioquia.

## DIRECTORES:

Dr. Ignacio Vélez Escobar  
Decano de la Facultad

Dr. Oriol Arango Mejía  
Presidente de la  
Academia

## REDACTORES JEFES:

Prof. Oriol Arango Mejía, M.D.  
Presidente de la Academia

Prof. Alfredo Correa Henao, M.D.  
Prof. de Anatomía Patológica

## REDACTORES:

Dr. Gabriel Toro Mejía  
Dr. Marcos Barrientos  
Dr. Antonio Ramírez  
Sr. William Rojas M.  
Sr. Gerardo Paredes F.  
Director de la Biblioteca.

## ADMINISTRACION:

Margarita Hernández B.

"ANTIOQUIA MEDICA" solicita el intercambio con revistas nacionales y extranjeras. Admite y agradece colaboración científica-médica o que se relacione con los intereses de la profesión.

"ANTIOQUIA MEDICA" publica 10 números anualmente.

Dirección:

"ANTIOQUIA MEDICA"

Facultad de Medicina de la U. de A.  
Medellín — Colombia, S. A.  
Apartado 20-38

# - SUMARIO -

|  |    |
|--|----|
| Academia de Medicina. Dignatarios para 1956 .....  | 1  |
| EDITORIAL  |    |
| Primer Seminario de Educación Médica .....   | 2  |
| TRABAJOS ORIGINALES  |    |
| Influjo del BAL en la Carcinogénesis inducida químicamente con el Metilcolantreno. (Tesis de Grado). - <i>Dr. William Rojas M.</i> ..... | 11 |
| Úlcera Péptica Incomplicada. - Modelo de Tratamiento. - <i>Dr. Ignacio Vélez Escobar</i> .....   | 70 |
| NOTICIAS   |    |
| Conclusiones y Recomendaciones del Primer Seminario Antioqueño de Trabajos sobre Protección a la Infancia .....                          | 77 |
| Diez Mandamientos para el Escritor Médico .....  | 82 |

# ANTIOQUIA MEDICA

ORGANO

DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA.  
DE LA ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN.

---

VOLUMEN 6 — MEDELLIN, FEBRERO DE 1956 — NUMERO 1

---

## ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN

### DIGNATARIOS PARA EL PRESENTE AÑO DE 1956

La Academia de Medicina de Medellín ha elegido los siguientes dignatarios para el año de 1956:

|                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| <i>Presidente,</i>      | DR. ORIOL ARANGO MEJÍA        |
| <i>Vice-Presidente,</i> | DR. DARÍO SIERRA LONDOÑO      |
| <i>Secretario,</i>      | DR. GUILLERMO LATORRE         |
| <i>Tesorero,</i>        | DR. MIGUEL MARTÍNEZ ECHEVERRI |

## PRIMER SEMINARIO DE EDUCACION MEDICA

Los Decanos y Profesores de las siete Facultades de Medicina del país, reunidos en la ciudad de Cali durante el Primer Seminario de Educación Médica, y

### Considerando:

Que es de especial importancia propender al mejoramiento de la Educación Médica colombiana y fomentar un mayor intercambio de ideas, conocimientos, programas, etc entre las Escuelas Médicas de la nación,

### Resuelve:

1º Crear la Asociación Colombiana de Escuelas de Medicina, a la cual estarán afiliadas las Escuelas de Medicina de las Universidades de Antioquia, Caldas, Cartagena, Cauca, Javeriana, Nacional y del Valle.

2º Dicha Asociación estará regida por un Consejo Directivo compuesto por un delegado especial del Ministerio de Educación y por los Decanos de las Escuelas de Medicina que la integran.

3º Corresponderá a dicho Consejo elaborar los estatutos de la Asociación y fijar sus funciones.

4º Dentro de sus funciones tendrá especial importancia la de establecer los requisitos mínimos tanto para la fundación como para el funcionamiento de Escuelas Médicas en la República.

5º Comunicar la presente Resolución al Ministerio de Educación Nacional.

Cali- Diciembre 7 de 1955

### NORMAS GENERALES ADOPTADAS POR TODOS LOS DECANOS

Los Decanos de las Facultades de Medicina colombianas, reunidos en Cali en el Primer Seminario de Educación Médica han adoptado las siguientes normas:

1º La función primordial y esencial de las Facultades de Medicina en Colombia debe ser la de formar médicos generales capacitados ética y técnicamente para el ejercicio de su profesión. No es posible dar durante los estudios médicos regulares una enseñanza completa y detallada sobre todos los aspectos técnicos y científicos de la medicina. Es preciso aspirar a que se dé una enseñanza básica mínima y una formación intelectual y moral que coloque al médico en condiciones de modificar su perfeccionamiento.

2º Formar, de acuerdo con las capacidades de las facultades en estudios de postgraduados, un número limitado de especialistas en las diversas ramas de la medicina, así como personal docente idóneo que pueda atender las distintas disciplinas médicas, especialmente las de las ciencias básicas.

3º Cada Facultad debe expedir su propio calendario de actividades, con un año escolar que debe comprender por lo menos 180 días hábiles de actividades docentes, excluyéndose de éstos los días de exámenes.

4º En el momento actual se hace indispensable disminuir apreciablemente la enseñanza teórica e incrementar en cambio los trabajos prácticos tanto en laboratorios como en las clínicas. Los alumnos deben dividirse en grupos de número adecuado para facilitar las prácticas. Esto es especialmente benéfico en las prácticas de las clínicas en donde el ideal sería que los grupos de alumnos no fueran mayores de 5 para cada profesor.

5º Incrementar la coordinación de labores entre las diferentes cátedras o asignaturas, así como entre los distintos departamentos.

#### RECOMENDACIONES GENERALES:

1º Toda Facultad debe contar con un cierto número de profesores de dedicación exclusiva que posean una adecuada preparación académica. Estos profesores son necesarios especialmente en las ciencias básicas.

Asimismo es necesario que cada Facultad tome las medidas conducentes para que parte del Profesorado de los Departamentos clínicos sea también de dedicación exclusiva.

La remuneración del personal de profesores de dedicación exclusiva debe ser adecuada, para que no se vean forzados a realizar trabajos o actividades fuera de las universitarias.

Se debe tener además un número suficiente de profesores de medio tiempo y el necesario de profesores externos.

2ª Estudiar la forma de organizar en las diferentes cátedras el sistema de estudio llamado de bloques, o sea, de periodos cortos con estudio intensivo, en contraposición a la docencia con múltiples materias de una hora diaria cada una.

3ª Estudiar la modificación necesaria en el programa de estudios para que en un futuro próximo el plan de estudios académico sea de 5 años y se complemente con 2 años de Internado. El último de éstos se hará de preferencia en Centros de Salud Regionales o Centros Hospitales Regionales y debe ser reconocido como equivalente al Año de Medicatura Rural.

4ª Las Directivas y Cajas de Previsión deben tener especial cuidado en cuanto a las apropiaciones presupuestales, para que tanto a los profesores como demás personal de las Facultades les sean pagadas oportunamente las prestaciones sociales que les concede la Ley y se procure ayudar muy especialmente por medio de préstamos o por tramitaciones ante las entidades encargadas de la adjudicación de casas de habitación o para pagar compromisos bancarios, etc . . . . .

.....5ª Se recomienda la creación de Departamentos bajo los cuales se agruparán las asignaturas afines; a éstos les serán asignadas partidas especiales en el presupuesto tanto para sus funciones docentes como para trabajos especiales.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES SOBRE PUNTOS ESPECIALES:

### 1. SOBRE SISTEMAS DE ADMISION Y SELECCION

1ª La adecuada selección de los alumnos es una de las más importantes funciones de las Directivas de las Escuelas de Medicina.

2ª Debe conservarse como medida esencial para todos los aspirantes, exámenes especiales de admisión o selección.

3ª Cada Facultad debe constituir un Comité de Selección o Admisiones, el cual estará formado por personal idóneo escogido entre el personal docente de la Facultad. Dicho Comité fijará normas y sistemas de admisión y las llevará a cabo. El Comité debe tener clara conciencia de la responsabilidad de su misión.

4ª Colombia debe seguir dando ejemplo en lo que ha practicado hasta ahora en cuanto a falta de restricciones relacionadas con las zonas geográficas, razas, credos políticos y religiosos, grupos sociales y económicos, sexo, etc de los aspirantes a ingreso en las escuelas de Medicina.

5º A los alumnos extranjeros que deseen cursar Medicina en Colombia se les debe dar el mismo trato que a los nacionales y se les debe exigir los mismos requisitos.

6º El personal universitario debe dar ejemplo de ética profesional y buena conducta social, por lo cual debe ser eliminado de las facultades todo alumno que falle por estos aspectos.

## SOBRE BACHILLERES MILITARES

Que se envíen al Sr. Presidente de la República y a los Sres. Ministros de Educación y de Guerra comunicaciones que digan así:

Los Decanos y Profesores de las Facultades de Medicina del país atentamente solicitan del Gobierno Nacional que modifique la disposición vigente según la cual los alumnos bachilleres que cumplen con el servicio militar tienen derecho a ingresar a la Universidad sin ningún examen de selección o admisión.

Se considera que para aquellos alumnos que logran ingreso a la Universidad debe quedar aplazada la prestación de su servicio militar. Este podrá hacerlo a la terminación de los cursos académicos, dentro de sus respectivas especialidades.

## 3. SOBRE CUPOS A LA ADMISION

Las Facultades de Medicina deben limitar los cupos de admisión. Esos cupos serán fijados por la Asociación Colombiana de Escuelas de Medicina, teniendo en cuenta el personal docente, locales, laboratorios, facilidades hospitalarias, etc.

## 4. SOBRE CALIFICACIONES

1º Que en las asignaturas prácticas o teórico-prácticas no se permita presentar examen final sin la aprobación previa de TODOS los trabajos prácticos programados.

Llámase asignatura o curso teórico aquel que no se enseña a base de trabajo práctico o experimental de los estudiantes, sino como simples exposiciones o demostraciones del profesor.

Un experimento de laboratorio demostrado por el profesor, o una presentación colectiva de uno o varios casos clínicos a un grupo de alumnos, sin trabajo personal de éstos, constituye una actividad útil, pero debe clasificarse como teórica.

2ª Las facultades deben gozar de un estatuto elástico y modificable en cada período académico, para dar a cada asignatura un sistema de calificación adecuado a su carácter e intensidad, con un valor proporcional de las notas previas sobre el examen final según el número de ellas, y al trabajo práctico sobre el teórico de acuerdo con su complejidad.

3ª Este sistema sólo se usará mientras se pueden obtener las condiciones necesarias para la correcta aplicación del concepto de la aprobación integral de los cursos y la decisión de cada caso individual basada en el conocimiento personal del trabajo de cada alumno.

## 5. SOBRE EL PROBLEMA DE ALUMNOS REPETIDORES

Los alumnos repetidores constituyen en algunas de las universidades colombianas el más grave problema administrativo y disciplinario. El sistema actual de permitir repetición de materias existente en muchas universidades es causa grave de perjuicios no sólo para los buenos estudiantes y la organización de las facultades, sino para los mismos repetidores, las familias de éstos, la Universidad y la sociedad en general.

Para disminuir este problema se debe hacer una adecuada selección de los alumnos y limitar los cupos de admisión a las capacidades reales de las facultades, teniendo en cuenta especialmente el número y calidad del personal docente, de modo que se pueda hacer una apreciación personal de cada alumno y darle una adecuada orientación.

En consecuencia, se sugiere que se constituyan Comités de Promociones, los cuales, previo análisis cuidadoso de las condiciones académicas y personales de los alumnos, decidan en última instancia sobre los retiros definitivos de ellos, o den autorizaciones para habilitar materias o repetir años.

Como resultado final de las medidas anteriores se debe aplicar en todas las facultades de medicina del país el concepto de aprobación integral del año, al menos para los dos primeros cursos de la carrera médica, y la eliminación rápida y sin contemplaciones de los alumnos indeseables o incompetentes.

## SOBRE MEDICATURA RURAL

Después de un detenido estudio sobre el ejercicio de la Medicina Rural en Colombia, hemos llegado a las siguientes conclusiones:



1º Es necesario que los alumnos hagan un año de Internado antes de hacer la práctica de Medicatura Rural.

2º Pedir al Sr. Ministro de Salud Pública que modifique la Ley actual de Medicatura Rural en el sentido de no permitir que ésta sea equivalente al año de Internado en un Hospital Universitario.

3º Recomendar a las actuales escuelas de medicina que hagan lo posible por establecer siquiera un Centro de Salud Regional, modelo de Hospital Regional. Dicho Centro se hará con la colaboración económica del Ministerio de Salud Pública, las respectivas Direcciones de Salud de los Departamentos, los Municipios, particulares, etc., pero estará científicamente dirigido por la Facultad y será considerado como complemento de la educación médica de los estudiantes. Los servicios que presten los alumnos en dichos Centros serán válidos como año de Medicatura Rural, para todo lo concerniente a la Ley que la establece.

4º Los Centros Modelos de Salud Regionales deben ser dirigidos por un Director permanente, el que tendrá a su cargo la vigilancia y entrenamiento de los médicos rurales. Dicho Director será escogido por la Facultad de Medicina y su labor al frente de estos Centros será considerada como parte de la carrera académica en el profesorado.

5º Solicitar muy respetuosamente al Sr. Ministro de Salud Pública que estudie la posibilidad de aceptar, en lo que a la Ley de Medicatura Rural concierne, un año de trabajo en la docencia de las Ciencias Básicas en las escuelas de medicina como equivalente al año de Medicatura Rural. Dicho permiso sólo será concedido a aquellos estudiantes que hayan manifestado una extraordinaria vocación hacia las ciencias pre-clínicas.

## 7. SOBRE LA ENSEÑANZA DE DEONTOLOGIA MEDICA

1º Cada profesor en su respectiva cátedra debe insistir en los aspectos deontológicos de su materia.

2º Las Facultades médicas tendrán una cátedra de Deontología Médica con un tiempo mínimo de 40 horas.

3º Dicha cátedra estará bajo la dirección de un Sacerdote especialmente preparado en Teología Moral y de un Médico cuidadosamente seleccionado.

## 8. SOBRE REQUISITOS PARA EL GRADO

1ª Es necesaria la terminación y aprobación de todos los cursos y asignaturas del plan de estudios.

2ª Inclúyase en los reglamentos de todas las Facultades de Medicina del país un artículo que establezca claramente que sólo consideran terminados los estudios de medicina cuando el estudiante haya cumplido un año de Internado en un Hospital Universitario.

3ª Las Escuelas de Medicina podrán, de acuerdo con su organización y orientación, establecer o no exámenes preparatorios. Asimismo se deja al estudio de las directivas de cada Facultad la libertad de exigir o no la elaboración de trabajos de tesis, lo mismo que su reglamentación.

## 9. SOBRE INVESTIGACION

1ª Se considera indispensable la organización de programas de investigación en las facultades de medicina colombianas. Estos programas deben ser utilizados para mejorar la labor educativa.

2ª Se recomienda establecer comités especiales encargados de su organización y financiación.

4ª Los comités de investigación deberán controlar el desarrollo de los programas de investigación y hacer presentar periódicamente informes sobre la marcha de los trabajos.

## 10. SOBRE SISTEMAS DE NOMBRAMIENTO Y PROMOCION DE PROFESORES

1ª No consideramos el sistema de concurso como el más adecuado para el nombramiento y promoción de profesores.

2ª Creemos más aconsejable que el Consejo Directivo o Académico de cada Facultad reglamente los nombramientos y promociones del profesorado en el escalafón académico, basados en la capacidad de los candidatos, tiempo de servicio, preparación especial en el país o en el exterior, dedicación a la docencia, etc.

3ª Consideramos inconveniente que los alumnos ocupen posiciones docentes en las facultades, así sean como Monitores o Preparadores.

4ª Se deben fomentar las visitas e intercambio de profesores de las escuelas médicas colombianas entre sí y con las del exterior.

5º Debe evitarse por todos los medios las influencias políticas y otras extrañas a los méritos académicos, en el nombramiento y promoción del personal docente de las Escuelas Médicas colombianas.

## 1. SOBRE PRESUPUESTO Y FINANCIACION DE LAS ESCUELAS DE MEDICINA.

1º En la mayoría de los países la más costosa de las disciplinas universitarias es la educación de los médicos. En Colombia el costo de la educación por alumno es inferior a la de algunas otras profesiones.

2º Los presupuestos vigentes en las Escuelas de Medicina del país, son notoriamente insuficientes para sus necesidades. Consideramos que para que puedan cumplir a cabalidad con su función docente, es necesario un presupuesto de cuatro mil pesos (\$ 4.000.00) por año, por alumno y por los 250 primeros alumnos, y de dos mil quinientos pesos (\$ 2.500.00) de este número de alumnos en adelante.

3º Como entre nosotros es difícil robustecer los presupuestos universitarios con donaciones o auxilios de fuentes particulares, es necesario solicitar de los Gobiernos Nacional, Departamental y Municipal el aumento de sus apropiaciones hasta llegar a las sumas anodadas anteriormente.

4º Es bueno destacar el hecho de que los enormes servicios asistenciales prestados por el personal de Profesores, Internos y alumnos a la ciudadanía sin recursos, son de incalculable valor y beneficio para todos los asociados.

5º Se recomienda que se establezca un costo de matrículas mínima de \$ 250.00 anuales por alumno, y tarifas progresivas de allí en adelante, de acuerdo con la capacidad económica de las familias.

6º Se recomienda que las diversas facultades estudien los sistemas por los cuales cada alumno debe proveerse de un mínimo de equipo indispensable para sus estudios, y suministrar al menos parte de los materiales para trabajos de laboratorio.

7º Pedir al Gobierno Nacional que exonere de impuesto de aduana y timbre a todas las Universidades del país, y que se les suministre dólares al cambio oficial para el pago del personal técnico, adquisición de equipos y envío de profesores al exterior.

## 2. SOBRE INFLUENCIA DE LAS UNIVERSIDADES EN LOS ESTUDIOS DE SECUNDARIA

1º La Universidad debe ejercer su influencia sobre los colegios

INFLUJO DEL BAL EN LA CARCINOGENESIS INDUCIDA QUIMICAMENTE  
CON EL METILCOLANTRENO

— TESIS DE GRADO —

(Laureada)

DR. WILLIAM ROJAS MONTOYA

---

*Presidente de Tesis:*

DOCTOR OSCAR DUQUE H.

*Jurado:*

DOCTOR PEDRO NEL CARDONA C.

DOCTOR ALFREDO CORREA H.

DOCTOR DAVID VELASQUEZ C.

---

AGRADECIMIENTO

*Deseo manifestar mis agradecimientos a todos los profesores, compañeros y demás personas que en una u otra forma me prestaron su colaboración para el presente trabajo.*

*Doctor Oscar Duque H.  
Doctor Alfredo Correa H.  
Doctor Antonio Rodríguez P.  
Doctor Miguel Gracián  
Doctor Mario Montoya Toro  
Señor Ramiro Sierra  
Señor Jairo Bustamante  
Señor Aníbal Salazar  
Señor Diego García.*

*Además quiero manifestar mis agradecimientos a todo el personal del Instituto de Anatomía Patológica, de la Biblioteca Médica de la Facultad y del departamento de animales para investigación.*

✱

## INTRODUCCION

“Todo interés por la enfermedad y la muerte no es más que otra expresión de interés por la vida”.

*Tomás Mann*

El 6 de agosto de 1945 la humanidad se estremeció. En Hiroshima 60.000 seres humanos, casi todos niños, mujeres y ancianos, perdieron la vida víctimas del “progreso de la Ciencia”. Si la capacidad y conocimientos de todos los hombres de ciencia que se han dedicado a descubrir la manera más fácil y eficaz de matar a los hombres, se hubiera orientado a luchar contra enfermedades como el cáncer, tal vez hoy, no fuera posible controlar adecuadamente tan terrible mal.

Afortunadamente no son pocos los investigadores que hoy se dedican a estudiar el verdadero origen del cáncer y la manera de controlarlo. Esta enfermedad de la cual aún hoy ignoramos su etiología, es no obstante la más estudiada. Las enfermedades infecciosas con el advenimiento de los antibióticos han dejado de ser interesantes en el campo de las investigaciones médicas. El cáncer ocupa hoy en los Estados Unidos de América el segundo puesto entre las causas de mortalidad, y es esta una de las razones que explica suficientemente, por qué tantos investigadores se dedican hoy a estudiarlo en cada uno de sus múltiples aspectos.

El cáncer es hoy poderoso estímulo para investigaciones en todos los campos de las ciencias Biológicas y Químico-Físicas. El estudio de la química orgánica en cuanto tiene relación con los carcinógenos, de la química biológica en general y de la citoquímica en particular, es cada día más intenso. Desde los sorprendentes trabajos de Rous, el estudio de los virus se ha impulsado poderosamente y cada día se encuentran nuevas relaciones entre virus y cáncer. Igualmente se han ampliado los estudios sobre nutrición, costumbres, medio ambiente, por las relaciones que entre estos factores y el cáncer se descubren de continuo.

En el campo de la Física, el estudio de las diferentes radiaciones de la Radiumterapia y Roentgenterapia, de los compuestos e isótopos radioactivos es cada día más amplio.

El metabolismo celular, la composición íntima de los tejidos y células, la genética, la endocrinología experimental, la quimioterapia, etc. son otras tantas ramas de la ciencia que se estudian hoy profundamente por el estímulo que da a cada investigador, el deseo de comprender e

cáncer. Toda la humanidad está pendiente de las investigaciones sobre cáncer.

Los interesantes trabajos sobre el tema, unos pocos trascendentales, pero todos importantes, están formando la estructura sobre la cual se construirá algún día, la teoría definitiva que nos explique el por qué de la degeneración maligna de los tejidos. Cuando esto se logre serán muchos los aspectos de la Biología que se habrán aclarado.

De todos los muchos y fascinantes temas sobre cáncer, que a la investigación se presentan, he tomado para mi trabajo uno relacionado con el metabolismo y modo de actuar de los carcinógenos químicos. Si los resultados obtenidos, han de ahorrar trabajo, o servir de base para otros experimentos sobre el tema, se verán justificados plenamente los años dedicados al presente trabajo. Tres años, no de sacrificio y de arduo trabajo, sino de agradable labor investigativa y de interesantes estudios sobre encantadores temas que antes me eran desconocidos. En realidad es tan agradable el trabajo de investigación sobre cáncer, que apenas si es superado por el trabajo clínico, por el contacto y manejo del enfermo, por el ejercicio de esta sublime profesión, a la que hoy aspiro incorporar me adquiriendo el derecho de ejercitarla libremente.

## PARTE I

### GENERALIDADES SOBRE LA CARCINOGENESIS QUIMICA

#### *Datos históricos*

El estudio encaminado a resolver en el campo de las ciencias médicas el problema de los tumores malignos, se inició con la producción experimental de ellos, ya que de otra manera no era posible el estudio metódico de los factores que intervienen en su formación, desarrollo y posible control o curación. Toda investigación encaminada a esclarecer alguno de los múltiples aspectos que el desarrollo tumoral presenta, requiere el suministro de material adecuado, lo cual se ha logrado en los animales de laboratorio mediante la inducción química del cáncer.

La primera indicación sobre la posible inducción química del cáncer de que se tenga noticia, fue hecha en 1775 por Percival Pott (1) quien sugirió que en el hollín, se encontraba una sustancia responsable de la aparición de cáncer del escroto en los dehornilladores. Posteriormente en 1875 Volkman habló del cáncer de la piel debido a un prolongado contacto con el alquitrán.

Pero el primer informe sobre producción experimental de tumores malignos sólo se conoció en 1913 y fue dado por Fibiger (2), habiendo referido en aquel entonces, cómo había logrado la producción de cáncer en el estómago de ratas infestándolas artificialmente con un nemátodo que posteriormente recibió el nombre de *Spiróptera nematodes* y que se encuentra en las cucarachas. Los trabajos de Fibiger fueron revisados 25 años más tarde por Passey, Leese y Knox (3) quienes comprobaron que las lesiones descritas como malignas, eran en realidad hiperplasias benignas de la mucosa, y no producidas por *Spiróptera*, sino por una dieta carente en vitamina A.

Por lo tanto el triunfo de haber obtenido por primera vez la producción del cáncer en el laboratorio, correspondió a Katsusaburo Yamagiwa y Koichi Ichikawa del Colegio Médico de la Universidad Imperial del Japón (4) quienes lograron en 1915, basados en la teoría lanzada por Yamagiwa en 1905 de que todo irritante crónico alteraba el epitelio normal desencadenando posteriormente tumores (5), producir tumores malignos en la oreja de conejos, mediante la aplicación prolongada de alquitrán.

Estas experiencias habían sido intentadas anteriormente por Hanau en 1889 y por Cazin en 1894 (6), quienes emplearon igualmente la aplicación del alquitrán en orejas de animales, pero con la mala suerte de haber escogido para sus trabajos la rata y el perro, respectivamente, animales éstos resistentes a la producción de tumores cuando se emplea algún hidrocarburo. Bayón en 1912 (7) empleó conejos en sus experimentos, pero aplicó el alquitrán durante poco tiempo.

Los trabajos de los investigadores japoneses despertaron gran interés por las investigaciones sobre el cáncer ya que se había dado el primer gran paso, al disponer los investigadores de un método para lograr producir tumores malignos a voluntad, para sobre ellos iniciar innumerables trabajos experimentales.

Han pasado relativamente pocos años desde los trabajos de Yamagiwa e Ichikawa y hoy se cuenta ya con innumerables productos químicos que facilitan la producción a voluntad, del tipo de tumor que se desea, con localización precisa y con la incidencia que sea oportuna para cada trabajo. Naturalmente estas facilidades han abierto las puertas para el estudio experimental sobre la manera como estas sustancias actúan, su metabolismo dentro del organismo, y las posibles maneras de interferirlo. La posible producción dentro del organismo de sustancias similares o iguales ha estimulado ampliamente todos los trabajos al respecto.

## *Aspectos químicos de algunas sustancias carcinogénicas*

Creemos sea oportuno el hacer algunas consideraciones de orden químico y biológico sobre las sustancias de poder carcinogénico y los distintos factores que intervienen en la producción experimental de tumores.

El estudio de los compuestos carcinogénicos iniciado hace apenas 30 años, presenta hoy un vasto panorama en cuanto a las relaciones que las diferentes estructuras químicas tienen con el grado de actividad de cada compuesto. Irónicamente contrasta el gran número de preparados obtenidos y el conocimiento de sus estructuras, con la ignorancia que existe en cuanto al mecanismo de acción se refiere.

La preparación de derivados ha sido tan vasta, que el estudio de estos compuestos constituye hoy un gran capítulo de la química orgánica en el cual se estudian los métodos y técnicas para sintetizarlos, aislarlos o reconocerlos.

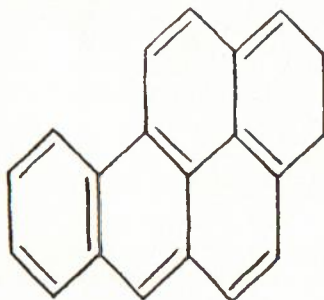
Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y sus análogos heterocíclicos constituyen los principales compuestos químicos capaces de producir tumores. Uno de los miembros de este grupo, el 3:4 benzopireno que se encuentra en el alquitrán de hulla, es el responsable de muchos de los cánceres llamados profesionales. Otro, el 20-metilcolantreno puede obtenerse de sustancias que se encuentran dentro del organismo, mediante reacciones relativamente simples.

Cuando se iniciaron los estudios encaminados a descubrir cuál de los compuestos encontrados en el alquitrán era el responsable de la acción carcinogénica de éste, Hieger llamó la atención sobre el benzantraceno, indicando que éste o alguno de sus derivados poseía la mencionada acción (8). Encontróse posteriormente que el benzantraceno no tenía tal propiedad, pero sí algunos derivados como el 1:2:7:8 y el 1:2:5:6-dibenzantraceno.

Cook, Hewett y Hieger en 1933 (9) tomaron dos toneladas de brea y mediante la destilación fraccionada y la comparación del espectro de cada compuesto logrado con el espectro del 1:2 benzantraceno aislaron y posteriormente sintetizaron el 3:4 benzopireno, elemento responsable de la acción carcinogénica del alquitrán. Beremblum demostró posteriormente que el alquitrán contiene un 1,5% de benzopireno y Goulden y Tipler que en el alquitrán del humo o del hollín existe un 0,03% al que ellos responsabilizan de la mayor incidencia del cáncer del pulmón en las grandes ciudades industriales. El mismo Beremblum en 1947 (11) demostró que los residuos del alquitrán desposeídos del 3:4 benzopireno poseían aún alguna acción carcinogénica.



A raíz de los trabajos de Hieger y otros, los investigadores norteamericanos se dedicaron a sintetizar multitud de derivados con propiedades similares a las del benzopireno. Entre tales investigadores se destaca de manera muy especial Fieser por el gran número de compuestos que obtuvo (12) (13). Wolf hace un detallado estudio de todos estos compuestos recalcando en las importantes relaciones que existen entre la actividad y las cadenas laterales de los anillos fundamentales (14). No entraremos a comentar estos importantes aspectos para no alargarnos demasiado. La fórmula estructural del benzopireno, base de todos los compuestos estudiados por los autores mencionados, puede apreciarse en la figura número 1.



### Fórmula estructural del

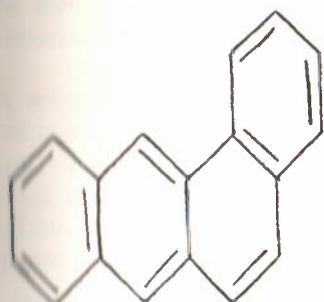
3:4 benzopireno

Fig. Nº 1

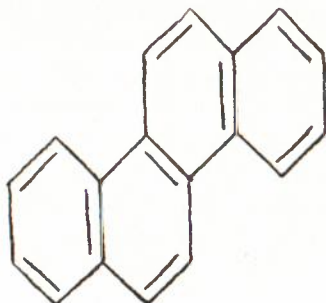
Con los trabajos de los investigadores europeos y norteamericanos, los biólogos cuentan con productos para producir con rapidez el cáncer químico, que por sus características es igual al espontáneo y naturalmente, al profesional.

Es cierto que el presente trabajo no requiere un detallado estudio de los productos químicos de propiedades que ocasionen neoplasias, pero creemos oportuno hacer un resumen superficial de las propiedades físicas y químicas más importantes de estos compuestos, y que de él surgen de continuo ideas en las que se fundan importantes hipótesis sobre su mecanismo de acción.

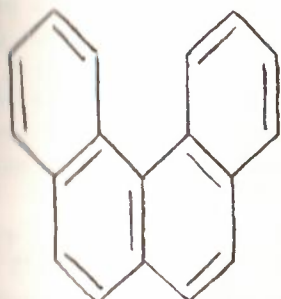
Los compuestos sobre los que nos detendremos un momento corresponden al grupo de los hidrocarburos cíclicos. Son cuerpos que contienen hidrógeno y carbono y poseen, en su estructura, varios anillos, o grupos de anillos de los cuales los cuatro más importantes: el 1:1-benzantraceno, formado por la unión de un anillo bencénico a uno de



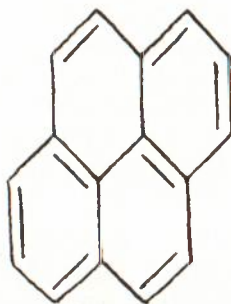
**Benzantraceno**



**Criseno**



**Benzofenantreno**



**Pireno**

**Fig. Nº 2.**

tipo antraceno; el criseno, benzofenantreno y pireno, formados éstos por la unión del fenantreno con un anillo bencénico condensado localizado en diversas posiciones del radical fenantreno. En la figura número 2, se pueden apreciar los esquemas de la estructura cíclica de los mencionados compuestos.

Estos cuerpos forman cristales sólidos, insolubles en el agua, pero fácilmente solubles en solventes orgánicos de grasas tales como el éter, alcohol y benceno. Muchos de los derivados de estos anillos principales se encuentran en el alquitrán y muchos han sido sintetizados mediante ingeniosos métodos de adición y ciclización de cadenas de carbonos. Los compuestos aromáticos policíclicos, con excepción del naftaleno, son fluorescentes con la luz ultravioleta y el espectro es característico para cada compuesto. La sustitución de hidrógenos por grupos funcionales es posible en cualquier parte de los anillos, con lo cual se aumenta en mucho la actividad química, disminuyendo la actividad biológica específica de producir tumores. Los hidrocarburos aromáticos son com-

puestos poco activos y por lo tanto reaccionan difícilmente con otros compuestos, siendo por lo tanto sorprendente el que sean capaces de acciones biológicas tan definidas, como la de producir tumores.

El esqueleto de carbonos de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, se encuentra en muchas sustancias naturales relativamente comunes en el organismo humano, tales como los esteroides, de los cuales el colesterol, los ácidos biliares y las hormonas sexuales son los más comunes. La transformación de los ácidos biliares en hidrocarburos de acción carcinogénica se ha logrado por deshidrogenación y remoción de grupos funcionales como el OH, obteniéndose el meticolantreno.

El radical 1:2 benzantraceno es clave en la producción de derivados carcinógenos de síntesis. Mediante la sustitución de H por radicales CH<sub>3</sub> en determinadas posiciones se logran productos de mayor actividad. Las sustituciones más activas están en los radicales 6, 5, 9 y 10. Además, cuando la sustitución se hace en dos carbonos, se logran productos aún más activos, y así el 9:10 dimetil-1:2-benzantraceno es de acción carcinogénica más rápida dentro de los conocidos hasta el momento (15).

En 1939 Cook ingeniosamente dedujo que un compuesto que tuviera por fórmula 5:6:10:1:2-benzantraceno con un radical CH<sub>3</sub> debería tener un alto poder carcinogénico, y en efecto poco más tarde logró sintetizar a partir de ácidos biliares el 20-metilcolantreno que, como se sabe, tiene gran actividad biológica (16).

En los esquemas siguientes se aprecia la fórmula del ácido cólico y del colesterol, de los cuales también se ha partido para sintetizar el meticolantreno. Figs. 3 y 4. Más adelante, Fig. 5, se presenta la fórmula

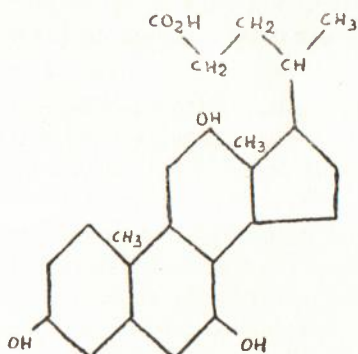


Fig. 3

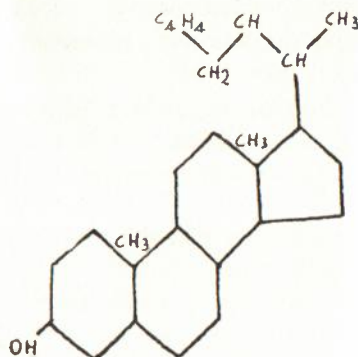


Fig. 4

ula del ácido desoxicólico y las reacciones indispensables para obtener  
 el, el metilcolantreno.

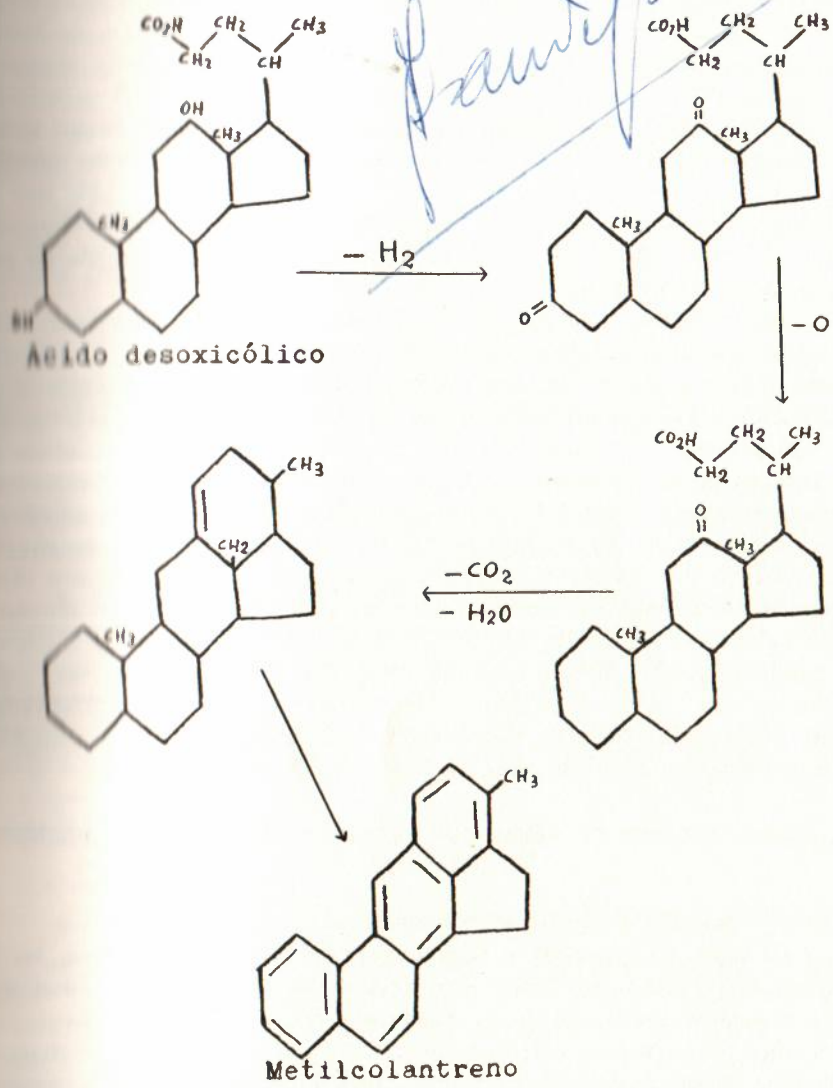


Fig. 5

Apreciando estas fórmulas afirmó Cook en 1939 que existía una

tendencia inherente en la molécula esterol para pasar a metilcolantre. Sobra recalcar la importancia de esta posibilidad.

Como se puede apreciar en la fórmula del colesterol y de ácidos biliares, estos cuerpos poseen cadenas laterales suficientemente largas y de tales características, que mediante la ciclización y deshidrogenación se produce un nuevo anillo, sin que sea necesario adición de moléculas. Burrows ha demostrado que el grupo OH y CO característico del colesterol, ácidos biliares y hormonas sexuales puede ser reducido in vivo (17). No se tienen pruebas de que el organismo efectúe las demás reacciones necesarias, pero teóricamente sería posible que el organismo produjera su propio carcinógeno en un momento determinado o en forma continua y que bajo ciertas circunstancias, éste no pudiera ser antagonizado.

Roffo en sus trabajos sobre esteroides y cáncer (18) trae como conclusiones algunos puntos de mucho interés. Afirma que los tumores producidos por los rayos ultravioleta, se deben a que el colesterol acumula en el tejido afectado por la irradiación, debido al "heliotropismo del colesterol" y que mediante una fotooxidación se transforma en un compuesto sin cadena lateral, pero con un anillo más, que espectroscópicamente es semejante al 3:4 benzopireno. El heliotropismo del colesterol ha sido comprobado por Bergman (19). Bauman y Rush demuestran un aumento del colesterol local en la zona irradiada (20), pero otros aspectos del trabajo de Roffo, como son, el de que existe un aumento local del colesterol en los tumores, que el colesterol ingerido aumenta la carcinogénesis inducida químicamente, etc., no han podido ser comprobados. El colesterol irradiado tenido por Roffo como un carcinógeno, o precursor de éste, es considerado hoy como un co-carcinógeno cuando se aplica simultáneamente con el 3:4 benzopireno.

#### *Algunos aspectos biológicos que influyen en la inducción química del cáncer*

##### *a) - Influencia del modo de aplicación.*

El tipo de tumores producidos por la aplicación tópica en la piel de un carcinógeno tipo hidrocarburo, es el de un papiloma que degenera posteriormente en un carcinoma de células escamosas.

Lo primero en presentarse es una zona de depilación, generalmente persistente y, posteriormente, una hiperemia. Pueden presentarse ulceración y edema localmente. Más tarde aparece un papiloma coronado por una masa de queratina; hay hiperplasia epitelial con engrosamiento de la dermis y de los procesos papilares que se extiende

acia afuera por entre los folículos pilosos que se encuentran agrandados y en forma de quistes repletos de queratina. Al iniciarse la malignidad hay una proliferación irregular de las células basales de los folículos pilosos. Este proceso se extiende hacia la hipodermis en donde aparecen varias células propias de la dermis, aun las queráticas. El tumor se desarrolla sobre un estroma fibroso rico en vasos de neoformación. Si el crecimiento es muy rápido, no da lugar a la formación de la cantidad suficiente de vasos, por lo cual se presentan zonas de necrosis en el centro del tumor.

Los sitios más indicados para aplicar carcinógenos químicos, son la oreja y el dorso. Sobre este particular ha efectuado varios trabajos Clowdry (21).

Mediante estudios de fluorescencia se ha comprobado que el metilcolantreno aplicado a la piel, tiene su puerta de entrada por las glándulas sebáceas, en donde se fija a los 2 minutos de aplicado permaneciendo hasta los 10 días (22). De las células puestas en contacto con el carcinógeno, sólo cambian unas cuantas que vienen a ser el punto de partida del tumor (23). Veinticuatro horas después de aplicar el metilcolantreno el número de mitosis por cada 15.000 células es de 149, cuando normalmente sólo es de 17 mitosis (24-25).

Si la sustancia empleada no se aplica superficialmente sino que es inyectada, lo primero en aparecer es una inflamación local propia de la reacción producida por todo cuerpo extraño; posteriormente se aprecia un acúmulo local de linfocitos e histiocitos y más tarde una proliferación de células de gran tamaño, con lo cual se inicia el crecimiento maligno. Las células toman entonces formas alargadas con abundante citoplasma y un núcleo oval y vesicular. Se aprecian además células gigantes y polimorfas.

#### b) *Influencia de la edad.*

En cuanto a la edad que deben tener los animales en el momento de iniciar las aplicaciones tópicas en la piel del carcinógeno, se pueden citar las experiencias de Bielschowsky (26) en las que se concluye que los animales susceptibles a cáncer, lo son menos mientras más edad tengan, exceptuando los 2 a 10 días de nacidos durante los cuales, según trabajos de Suntzeff en 1945 (27) son refractarios totalmente a la aplicación del metilcolantreno. Según este autor, la edad más adecuada para obtener el cáncer cutáneo mediante la aplicación del metilcolantreno es la comprendida entre los 3 a 4 meses.

c) - *Influencia de la especie animal.*

El modo de reaccionar las diferentes especies de animales a la carcinogénesis química es muy variado, no obstante conocerse el cáncer espontáneo en todas las especies animales (inclusive los peces) y algunos vegetales. En el conejo, por ejemplo, se logra la aparición de tumores con el 3:4 benzopireno si se aplica tópicamente, pero si se emplea por vía parenteral no se obtiene nada. El perro es un animal totalmente resistente a la acción de los hidrocarburos carcinogénicos, pero es además el único animal que desarrolla tumores en la vejiga con la aplicación de 2-naftilamina. El mono es muy resistente a todos los agentes químicos empleados para producir tumores en contraposición al ratón. En el hombre es bien conocida la susceptibilidad al alquitran, brea, aceites minerales y otras sustancias empleadas en la industria las cuales desencadenan tumores cutáneos. Mayores detalles sobre el particular se pueden apreciar en las fotografías de los cuadros que publicamos a continuación, tomadas del trabajo de S. A. Henry M. A. en 1947 sobre "Cáncer cutáneo profesional atribuible a ciertas sustancias químicas en la Industria". Cottini y Mazzone (28) emplearon otros hidrocarburos en voluntarios y observaron cómo aparecían proliferaciones celulares benignas; los anteriores autores suspendieron los experimentos antes de que estos papilomas incipientes sufrieran un cambio irreversible.

d) - *Influencia del sexo.*

El sexo en el cáncer cutáneo inducido químicamente, no tiene mayor importancia, no obstante las diferencias en espesor, contenido en mitosis y cantidad de hormonas que existen entre la piel del macho y la de la hembra según lo demostró Bullough (29). En cambio en la producción del cáncer del hígado el sexo muestra tener marcada influencia. Los machos desarrollan hepatomas más prematuramente que las hembras cuando se emplea como carcinógeno el acetilaminofluoreno (30). El mismo fenómeno fue observado por Rumsfeld (31) cuando utilizó compuestos azoicos como carcinógenos.

e) - *Factores hereditarios.*

En animales de cepas homocigóticas existen claras predisposiciones genéticas a desarrollarse cáncer espontáneo con una definida tendencia a localización determinada, apareciendo los tumores en aquellos tejidos y sitios que tienen labilidad congénita. En este sentido los trabajos de Strong (32) sobre genética y cáncer espontáneo son muy interesantes, ya que él ha logrado producir mutaciones en determinados genes

que determinan la aparición de tumores en la segunda o tercera generación de animales normalmente resistentes a la aparición de tumores espontáneos. El somete una serie de ratones a una dieta a la cual se incorpora metilcolantreno, con lo cual aparece cáncer gástrico en unos pocos animales; en los descendientes de estos animales aparece ocasionalmente cáncer del estómago, sin que ellos reciban metilcolantreno, porque éste determinó en la primera generación alteraciones de uno de los genes del cromosoma que da la coloración parda en los animales y que por deducción tiene que tener relación con la aparición de tumores en el estómago. Después de someter cinco generaciones a la acción del metilcolantreno por vía oral, la mutación es completa y definitiva. Los trabajos de Strong han sido confirmados por Demerec (33) quien además encontró que casi todos los carcinógenos producen mutaciones en *Drosophila*.

En 1938 Andervont se dio a la tarea de obtener cepas de ratones que desarrollaran determinados tipos de tumores en proporciones fijas. Actualmente existen cepas que desarrollan espontáneamente cáncer de mama (C3H), del hígado (C52block), de los pulmones (Calb) A/HeJax[F87]), leucemia (AKR/Jax[F31]). Estas cepas se pueden obtener en "Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory" (34).

#### *Influencia de la dieta alimenticia.*

Las dietas ricas en grasas aumentan la incidencia del cáncer producido por el metilcolantreno, en cambio una dieta pobre en sustancia mejora el porcentaje de leucemias ocasionadas con la misma sustancia. Los trabajos de Tannenbaum (35) señalaron que una dieta hipocalórica aumenta el período de latencia y disminuye la incidencia de los tumores producidos por hidrocarburos, sin que las restricciones en la dieta fueran lo suficientemente acentuadas como para ocasionar manifestaciones nutricionales de cualquier otro orden. El autor repitió sus experiencias dando a los animales suplementos adecuados de vitaminas y proteínas para que esto alterara el resultado del trabajo. Más tarde repitió sus trabajos cuidando de que la dieta tuviera las cantidades normales de sales minerales, vitaminas, ácidos aminados, haciendo la reducción de calorías a base de disminuir únicamente los carbohidratos y obtuvo idénticos resultados, descartando en esta forma que el fenómeno se debiera a falta de alguno de los elementos citados y no a la falta de calorías. Bullough ha sugerido como explicación a este fenómeno, el que la dieta rica en calorías sería un estimulante de las mitosis celulares.

En la especie humana se han confirmado, por estadísticas, las observaciones que Tannenbaum hizo en animales de laboratorio. Basado



en el estudio de 192.000 fichas de seguros de la Central Union Life Insurance Company, el Dr. Luis Dublin encontró que la mortalidad por cáncer en 100.000 personas de peso normal es de 111, en tanto que las de un peso de 15 a 25% por encima de lo normal para la estatura correspondiente, era de 138 y en aquellas en que el peso sobrepasa la cifra normal en más de un 25%, las muertes por cáncer ascendían a 143. Y al contrario, de 100.000 con un peso del 15 al 50% debajo de lo normal, la mortalidad por la causa anotada fue de 95 (36).

### *Co-carcinógenos y anti-carcinógenos*

El término de co-carcinógeno fue introducido en la literatura médica por Sall y Sheor en 1940, para designar con él, la acción estimulante o aceleradora que tiene el aceite de croton en la producción de tumores por medios químicos. Posteriormente el término se ha extendido a todos los agentes químicos o físicos que posean una acción similar. Para denominar los agentes que poseen acción contraria se creó el nombre de anti-carcinógeno.

Por lo tanto co-carcinógeno es todo agente químico o físico que aplicado con un carcinógeno determina un aumento en el número de tumores producidos, o disminuye el período de latencia. Un ejemplo clásico se encuentra en la producción de tumores del hígado en ratas con *p*-dimetilaminoazobenceno, que es más rápida cuando se administra al animal una dieta rica en biotina o en grasas (37). La producción de sarcomas en los ratones se facilita de manera especial cuando el benzopireno empleado se disuelve en aceite de olivas, y no en otro de los disolventes de hidrocarburos (38); y es aún más rápida su aparición si se agrega un 1% de aceite de croton. La acción co-carcinógena del aceite de croton es más marcada cuando se emplea tópicamente en la piel, según lo demostró Mottram (39). En un trabajo ejecutado por nosotros anteriormente, y en el cual ensayamos varios de los co-carcinógenos físicos y químicos, pudimos apreciar la marcada acción del aceite de croton cuando se emplea tópicamente y por lo contrario el empleo parenteral nos dio resultados menos marcados que los descritos por varios autores, entre otros Klein (40).

Existen también sustancias con acción anticarcinógena, y según Wolf aquellas que añadidas a un agente productor de tumores durante su aplicación, ocasionen una inhibición de la carcinogénesis. En otras palabras, disminuya la incidencia y aumente el período de latencia Crabtree (41) amplía un poco más el concepto y dice que una definición de conjunto debería comprender todo factor intrínseco o ex-

trínase, que difiera o impida la aparición de los caracteres malignos en cualquier tejido, de toda especie animal. Estos factores pueden ir desde el fondo biológico del huésped, es decir, su constitución genética, endocrina y metabólica, hasta las numerosas variedades de interferencias biológicas, hormonales, enzimáticas, físicas o químicas que se quieran imponer en los experimentos de laboratorio.

Los co-carcinógenos han sido divididos en varios grupos:

a. *Co-carcinógeno propiamente dicho*. Se da este nombre a la sustancia que obra como tal aplicada simultáneamente con el carcinógeno.

b. *Pre-carcinógeno*. Cuando la sustancia ha de ser aplicada previamente al carcinógeno para lograr manifestar su acción.

c. *Epi-carcinógeno*. Una sustancia de este tipo requiere para obrar como co-carcinógeno el ser aplicada con posterioridad a la sustancia específica desencadenante de tumores.

d. *Meta-carcinógeno*. Recibe este nombre toda sustancia que sin ser carcinógena por sí sola, hace que tumores de evolución benigna, degeneren hacia la malignidad.

#### *Produce el organismo su propio carcinógeno?*

Una vez que los investigadores en cáncer, conocieron y lograron aislar del alquitrán las sustancias responsables de la producción de cáncer cuando aquél era aplicado tópicamente, trataron de aislar en el organismo humano compuestos similares que pudieran explicar los llamados cánceres espontáneos. Hasta el presente no se ha logrado individualizar ninguna sustancia como directa responsable del crecimiento maligno que tan frecuentemente ocurre en el organismo, pero en su búsqueda se han encontrado innumerables hechos que llevan a la hipótesis de que el organismo fabrique su propio carcinógeno. Repasando algunos hechos podremos apreciar lo bien fundada de tal hipótesis.

A raíz del establecimiento de la fórmula estructural de los esteroides efectuada en 1932 por Rosenheim y King, se pudo observar que compuestos de ocurrencia natural dentro del organismo tales como los ácidos biliares y las hormonas sexuales, poseían en sus estructuras, sistemas policíclicos que recordaban a los de los hidrocarburos encontrados en el alquitrán. Es tanta la afinidad estructural de estos compuestos, que a partir de uno de ellos, el ácido trihidróxi 3:7:12-colánico lograron Fieser y Newman (42) producir el 6 metilcolantreno. Y de otro ácido biliar menos oxigenado, el desoxicólico, Wieland y Schlichtung (43) prepararon un compuesto llamado deshidronorcoleno que por deshidrogenación da igualmente el metilcolantreno. La similitud estruc-

tural entre el colesterol, los ácidos biliares y el metilcolantreno puede apreciarse en los esquemas de las figuras 3, 4 y 5, en donde aparecen también las reacciones para la transformación de un ácido biliar a metilcolantreno.

Carracido y Wieland trataron de identificar el metilcolantreno en el organismo, pero sin lograrlo.

Hipotéticamente esta sustancia podría ser un paso intermedio del complejo metabolismo de los ácidos biliares y de las hormonas sexuales, y su formación estaría según Fernández, impedida por los mecanismos de deshidrogenación del hígado; pero en circunstancias especiales la oxigenación predominaría sobre la hidrogenación y entonces el metilcolantreno se produciría en pequeña cantidad, la que actuando durante muy largo tiempo llevaría a la degeneración maligna (44).

Muchos han pensado que si el organismo produce realmente carcinógeno, éste podría estar íntimamente conectado metabólicamente con los estrógenos. Son muchos los casos en los cuales es posible establecer relaciones de causa a efecto, entre los disturbios hormonales y las neoformaciones malignas. Experimentalmente ha sido posible crear desequilibrios hormonales dentro de un organismo animal, que trae como consecuencia la aparición de tumores. Será en tales casos la cantidad de hormonas la responsable de la proliferación celular incontrollable?, o, algún producto derivado de ellas? Esto no ha sido posible esclarecerlo, pero los hechos existen y están demostrando a cada paso con gran claridad, la íntima relación que en muchos casos existe entre los estrógenos y el cáncer.

Es oportuno meditar un poco sobre el hecho de que tanto los estrógenos como los carcinógenos derivados de hidrocarburos, tienen gran poder de activar las mitosis celulares, y que tanto el benzopireno como el metilcolantreno poseen marcada acción estrogénica y cierto tropismo por tejidos glandulares. Lo anterior lo demuestran, los trabajos de Howard AnDervont y Dunn (45), Shay H. Aegerter y Col. (46) y de Shay, Harrison y Gruentain (47).

Son innumerables los hechos en relación con la hipótesis anterior. Para no alargarnos mucho, citaremos algunos de los principales sin entrar en detalles, pero sí dando algunas de las más importantes referencias bibliográficas que pueden ser de utilidad para quien desee conocer más a fondo este fascinante aspecto del problema.

Desde 1896 Beatson relacionó clínicamente los tumores mamarios con los ovarios (48). En el campo experimental, la castración de ratas hembras lleva a una franca disminución en la incidencia del cáncer.

mamario (49-50-51). El injerto de ovarios en ratones machos castrados, conduce a la aparición de tumores mamarios (52-53). En una cepa especial de ratones, la cepa H, los machos desarrollan cáncer mamario; este fenómeno se ha comprobado ser debido a trastornos testiculares de los animales (54-55).

La drenalectomía bilateral es hoy uno de los tratamientos paliativos en el cáncer mamario avanzado. Igualmente la hipofisectomía trae una regresión, no curativa, de muchos tipos de tumores. En la actualidad este tipo de intervenciones es empleado en muchos hospitales (56-57).

Es posible desencadenar el cáncer mamario en ratones hembras mediante la aplicación parenteral de diversos compuestos estrogénicos. Tal ocurre con la estrona (58), el estradiol (59), la equilina y la equilina (60-61), el trifenil etileno (62) y el etilbestrol (63-64-65).

En animales de experimentación, también es posible producir cáncer uterino mediante la aplicación de estrógenos (66-67).

Existen muchos estudios que ponen de manifiesto las relaciones entre los tumores testiculares y trastornos hormonales (68-69-70).

No siempre los productos hormonales, muestran predilección por determinado tejido. Los estrógenos aplicados subcutáneamente pueden producir sarcomas de diversos tipos (71-72-73). Como mencionamos anteriormente muchos de los hidrocarburos tienen acción estrogénica (74-75).

Varios trabajos experimentales ponen de manifiesto las relaciones que los estrógenos parecen tener con algunos tumores óseos y con las leucemias (76-77-78).

Fieser ha hablado de la posible transformación de hormonas suprarrenales en sustancias carcinogénicas. Es conocido el hecho que una condensación entre la dehidrocortisona y el formaldehído, produce el solantreno. Burrow, Cook, Roe y Warren (79-80) aislaron de la orina de enfermos con tumores adrenales, un compuesto, 17-metil-D-homandrostano que fácilmente pasa a formar el metilcryseno que es un carcinógeno.

Un tercer grupo de hallazgos experimentales contribuye a sustentar la hipótesis de que el organismo humano fabrique su propio carcinógeno. En efecto, extractos tisulares especialmente de hígados tomados de enfermos muertos de cáncer extrahepático de diferente localización, desencadenan neoformaciones malignas cuando son inyectados a animales de laboratorio. Hasta hoy no ha sido posible aislar de tales extractos, sustancias carcinogénicas definidas, lo cual estaría en favor de la teoría de que los carcinógenos no obran como tales, sino que su-

fren transformaciones dentro del organismo, tomando la estructura de otros compuestos hasta hoy desconocidos, y por lo tanto imposibles de identificar, que serían los verdaderos desencadenantes de los crecimientos malignos. Los trabajos de Shabad y de Steiner (81) se refieren al estudio de los mencionados extractos tisulares con poder carcinogénico. Han estudiado este tema, obteniendo en sus experimentos resultados milares a los descritos, Menke (82), Des Ligneris (83), Hieger (84).

Este último autor, Hieger, logró aislar de estos extractos una serie de sustancias cristalinas, de las cuales el colesterol era la más abundante con un 85%, estando constituido el resto por sustancias de tipo esteroide. Recalca el mencionado autor sobre el hecho de que si bien con el colesterol químicamente puro no es posible producir el cáncer con el colesterol comercial que contiene algunas impurezas, sí ha sido posible lograrlo. Con base en tales conceptos afirma Wolf en su libro "Chemical Induction of Cancer": "Hay que pensar en la posibilidad de que todos nosotros llevemos dentro de nuestro organismo, sustancias capaces de desencadenar el cáncer y que la aparición de éste depende de cierta labilidad genética o de algún factor hormonal" (85).

## PARTE SEGUNDA

— Experimental —

### INFLUENCIA DEL B.A.L. EN LA CARCINOGENESIS INDUCIDA CON EL METILCOLANTRENO

Experimento N° 1. - Aplicación tópica cutánea del MCT y del BAL.

Experimentos 2 y 3. - Aplicación parenteral del MCT. y del BAL.

#### *Planteamiento del problema*

Hoy las investigaciones sobre cáncer, están en su mayor parte encaminadas hacia el estudio del mecanismo íntimo de la carcinogénesis, poco conocido hasta el presente. Es de esperar que una vez esclarecido este aspecto del problema, se podrá más fácilmente controlar el cáncer profesional y posiblemente también el hoy llamado cáncer espontáneo, el cual una vez conocido su mecanismo dejará de llamarse así.

Es tan amplio el campo y son tantas las posibilidades que sobre el mecanismo de la carcinogénesis existen, que el campo de las investigaciones al respecto no puede ser más variado y halagador.

Dentro de este gran campo y de entre las muchas posibilidades, hemos escogido para nuestro trabajo aquella que sostiene que los carcinógenos no obran como tales, sino que al ponerse en contacto con un organismo, reaccionan con las proteínas de los tejidos transformándose en cuerpos diferentes, responsables, estos sí, de la acción neoformadora. El intentar interferir esta reacción entre el carcinógeno y las proteínas del organismo, es algo que anhelan y han intentado muchos investigadores.

El hecho de que una sustancia pueda interferir la acción carcinogénica de algunos hidrocarburos, tiene, como es de suponer, una gran importancia en el campo experimental de la producción de tumores, y así sucede en el estudio del metabolismo de los mencionados compuestos y en la comprensión de los mecanismos desencadenantes de la proliferación maligna. Pero queda aún otro campo en el cual el hallazgo de tal sustancia tendría la mayor importancia, y es el del control del cáncer espontáneo que como vimos anteriormente, podría deberse a carcinógenos producidos por el propio organismo.

Repasaremos a continuación las bases que nos llevaron a planear y realizar nuestros experimentos.

Se ha supuesto que los hidrocarburos cancerígenos, de por sí poco activos, muy estables, casi inertes, efectuarían su acción mediante una conversión en productos activos gracias a sospechados mecanismos metabólicos dentro del organismo (86).

En 1941 Fieser (87) sugirió que la molécula carcinogénica sufría una reacción de sustitución como primer paso en la producción de sus efectos biológicos, con la introducción de un grupo sulfhidrilo, hidroxilo o base, produciéndose en esta forma un derivado funcional que podría sufrir aún otros cambios para poder reaccionar con los compuestos celulares. Con los resultados obtenidos con condensaciones de monohaluros sulfúricos con hidrocarburos, se pensó en una posible reacción en el organismo del carcinógeno con las proteínas, gracias a uniones con los grupos S-S de éstas, ya que las mencionadas reacciones de condensación se pueden lograr a la temperatura ambiente sin la utilización de catalizadores. Tal reacción fue demostrada *in vitro* entre el diacetil benzantraceno y la cistina por Wood y Fieser (88).

Miller en 1951 (89) demostró que el 3:4-benzopireno aplicado típicamente a ratones, se combina a las proteínas de las células. Tal combinación ocurre rápidamente, es muy firme y podría explicarse por una combinación metabólica del carcinógeno con los compuestos del tejido con el cual es puesto en contacto. El mecanismo íntimo de la

reacción no ha sido aclarado, pero los estudios sobre productos de eliminación, resultantes de tales reacciones, han llevado a la conclusión que no se trata de una simple absorción del hidrocarburo por parte de las proteínas, sino de un verdadero intercambio de valencias (90).

Por la misma época en que Miller efectuó sus experimentos, H. delberger y Weiss, empleando hidrocarburos cancerígenos radioactivos, lograron poner nuevamente de manifiesto la existencia de reacciones entre tales productos y las proteínas (91).

Crabtree ha estudiado ampliamente las posibles relaciones que el mecanismo de la carcinogénesis puede tener el azufre (92). Con sus trabajos que posiblemente el radical sulfhidrilo de los tejidos, interviene en el mecanismo de destoxificación de los productos cancerígenos, teniendo sí en todo caso, marcada relación con el mecanismo de acción de los mismos.

Ya en 1923 Fuhs y Lintz (93) habían descrito una reacción en la orina, de decoloración del azul de metileno, la cual era positiva en los cancerosos. Más tarde Stuckert (94) demostró que la reacción era debida a la presencia de radicales sulfhidrilos en la orina de tales enfermos. Salomon y Saxl habían considerado la posibilidad de que esta reacción sirviera como diagnóstica del cáncer (95), pero Romani demostró que sólo era positiva en el 40% de los cancerosos, y además se presentaba en otras entidades.

Cuando se estudian los trabajos sobre anticarcinógenos, es fácil apreciar que los experimentos más sugestivos sobre el particular son los de Crabtree (96). El demostró la existencia de una serie de compuestos de diferentes características químicas, como son las de poseer un átomo lábil de halógeno como el clorhídrico, o un átomo igualmente de halógeno pero no lábil como el bromobenceno o compuestos del tipo de ácidos no saturados, algunos aldehidos, e hidrocarburos cíclicos como el benceno, antraceno y fenantreno, los cuales poseen todos alguna acción anti-carcinógena. Todos ellos reaccionan con el grupo SH de los ácidos aminados azufrados que se encuentran en las células, ya que son eliminados como ácidos mercaptúricos y tienen además como propiedad en común, siendo por lo demás muy disímiles, el de disminuir el tenor local de azufre cuando se aplican en la piel. De estas observaciones ha nacido la hipótesis, de que ellos deben su acción inhibitoria o retardadora de la carcinogénesis, a que los carcinógenos reaccionan con ellos preferentemente que con los radicales SH de los tejidos.

Carruthers (97) demostró la acción inhibitoria que sobre la acción carcinogénica cutánea del metilcolantreno tiene el heptaldehido

según Crabtree (98) se debería a una interferencia en el metabolismo del S, ya que los aldehídos en condiciones apropiadas se combinan en forma aditiva con los compuestos que contengan el radical SH.

Las posibles reacciones entre el carcinógeno y las proteínas o enzimas de los tejidos (ricas en radicales SH) llevaría a la formación de un nuevo tipo de proteínas que incorporadas a las células serían las responsables de la proliferación maligna.

Si en efecto, el contenido en radicales SH de algunas enzimas tiene que ver con los cambios metabólicos esenciales que preceden o acompañan la aparición de tumores inducidos químicamente, existen, teóricamente, tres maneras de antagonizar o interferir tal proceso:

*Primero.* - La enzima o enzimas en cuestión se podrían hacer menos activas mediante el empleo de sustancias inhibitoras del metabolismo del S. Esta concepción ha sido demostrada experimentalmente, seleccionando varias sustancias que tienen en común la mencionada acción (90-100-96-98).

*Segundo.* - Otro procedimiento posible es el de poner en competencia carcinógenos y productos estructuralmente similares pero inactivos desde el punto de vista de la inducción de tumores, en tal forma que éstos, los productos inactivos, reaccionan con los radicales SH disponibles que de no ser así lo harían con los hidrocarburos nocivos. Experimentalmente parece que lo lograron Lacassagne, Bui-Hoi y Rudali (101).

*Tercero.* - Basados en la unión que tiene lugar entre el carcinógeno y los compuestos azufrados del organismo, podría aplicarse simultáneamente con el carcinógeno un compuesto rico en radicales SH o tiólicos, con lo cual se intentaría que el carcinógeno se combinara con estos radicales, y no con los de las enzimas celulares. En tal caso el metabolismo normal del carcinógeno se vería desviado, resultando la inhibición o el retardo en la aparición de tumores. Los datos obtenidos experimentalmente sobre este particular, los comentaremos más detenidamente un poco más adelante.

Reflexionando un poco sobre cada una de estas tres posibilidades de interferir la reacción carcinógeno-radical SH, vemos que, teóricamente, la última es la más eficaz. En efecto con el primer método el carcinógeno incorporado al organismo permanecerá inactivo durante el tiempo que dure la inhibición del metabolismo del S, la cual no podrá ser indefinida o permanente. Los resultados favorables obtenidos experimentalmente se podrían explicar por la eliminación parcial del hidrocarburo durante el período de tiempo que dure la inhibición del S.



Con el segundo procedimiento se lograría bloquear los receptores SII en el sitio de aplicación de los compuestos policíclicos inactivos, pero como es natural queda el carcinógeno en libertad de obrar en otros lugares del organismo, por no ser posible bloquear todos los compuestos azufrados activos sin manifestaciones tóxicas secundarias. Con el tercer procedimiento al lograr encontrar una sustancia rica en radicales thiólicos con selectividad especial para combinarse con el carcinógeno, se formaría un compuesto inactivo, impidiéndose el que el carcinógeno se uniera a los compuestos proteicos o enzimáticos de los tejidos.

Poco antes de terminar el primer experimento de nuestro trabajo, el cual describiremos más adelante, recibimos un microfilm con un trabajo de Crabtree citado por algún autor de los consultados, y que por estar relacionado con el tema, habíamos solicitado al Army Library en los Estados Unidos.

Consideramos que Crabtree (102), en el mencionado trabajo, no intentó cosa distinta a tratar de dar con la sustancia que pudiera obrar en la forma mencionada en el tercer mecanismo. En efecto, empleó y ensayó en sus experimentos compuestos thiólicos, tanto mono como dithiólicos alifáticos y aromáticos. Utilizó también derivados de la cistina y cisteína. Tales compuestos fueron:

- Acido acético-thiol
- Acido benzoico-O-Thiol
- Thiofenol
- Mercaptan benzyl
- Ester metílico de acetilcisteína
- Ester dimetílico de cisteína
- Ester dimetílico de diacetilcistina
- 3:4 dithiol-tolueno
- Dimercapto propanol.

Obtuvo como tiempo medio en la inducción de tumores cutáneos con el MTC (metilcolantreno), el de 12.6 semanas, en contraposición a 15,38 semanas cuando además del MCT aplicó el Dimercapto propanol (BAL). Por otra parte fue el BAL el único compuesto Thiólico de los por él empleados, que aumentó el período de inducción. El resumen dado por el autor a su trabajo es:

"1. Para ampliar los trabajos basados en la hipótesis de que el metabolismo del S está en relación con la fase inicial de la carcinogénesis, un grupo de sustancias ricas en radicales thiólicos fueron aplicadas a la piel de ratones conjuntamente con 3:4 benzopireno, MCT, o 1:2:5:6-dibenzantraceno.

3. Ninguno de los compuestos monothiólicos usados tuvo efecto sobre la carcinogénesis. De los dithiólicos empleados, el 3:4 dithiol-  
-*... se manifestó muy tóxico, sólo una definida acción anti-carcinó-  
-... fue demostrada por el 2:3 dimercaptopropanol (BAL)."*

Durante la última guerra pasada fue descubierto el Dimercapto-  
-*propanol o British Anti Lewisita o BAL, compuesto que recibió el se-  
-... nombre por su acción protectora contra el envenenamiento por el  
-... de guerra llamado lewisita. La acción letal de la lewisita se debe  
-... su alto poder de combinación con los radicales thiólicos de los tejidos,  
-... BAL actúa contra ella al suministrar radicales sulfhidrúlicos con los  
-... se une preferentemente la lewisita, dejando libre los sistemas  
-... (103). Como es sabido la toxicidad del arsénico, mercurio,  
-... antimonio, bismuto, cobalto y níquel se debe a mecanismos de ac-  
-... similares a los de la lewisita (104), y en tales casos también juega  
-... BAL, un papel defensor.*

Conocidos estos antecedentes, pensamos que por medio del BAL  
-... lograría proporcionar la cantidad suficiente de radicales thiólicos ac-  
-... a un tejido que simultáneamente fuera puesto en contacto con el  
-... en tal forma que éste en lugar de unirse a las enzimas y proteí-  
-... formara con el dimercaptopropanol un compuesto inactivo y de  
-... eliminación, como ocurre cuando se emplea en las intoxicaciones  
-... .

#### PRIMER EXPERIMENTO

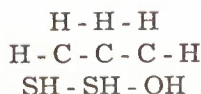
En él se empleó el BAL aplicado tópicamente en la piel de rato-  
-... simultáneamente con la aplicación del MCT.

#### *Material y Método*

*Material.* - Como animal para los trabajos empleamos el ratón  
-... Blanco, Suizo Albino, por su fácil y económico manejo. Se utilizaron 20  
-... animales, 10 machos y 10 hembras; y otros tantos como controles. La  
-... edad de todos ellos fluctuó entre los tres y los 4 meses. Fueron coloca-  
-... dos en cajas metálicas con tapa de malla, en grupos de 5 en cada caja,  
-... alimentados con una dieta a base de maíz, trigo, avena, leche en polvo,  
-... sales de calcio, sal, aceite de hígado de bacalao y agua.

Como carcinógeno empleamos el 3-metilcolantreno o C21H16.  
-... Polvo formado por diminutos cristales alagardos de color amarillo limón,  
-... con un peso molecular de 162.18 y un P. F. de 174-76° C, de un alto  
-... grado de pureza química.

El BAL o British Anti Lewisita fue la sustancia escogida como anti-carcinógena. Es el 2-3 ditiopropanol cuya fórmula estructural es:



El MCT se obtuvo en los Estados Unidos con Eastman Kodak Company, div. Eastman Organic Chemicals (105).

Se empleó el producto comercial Hormo-BAL. Solución en aceite con un contenido de 50 mgr. por c. c.

*Método.* - Del MCT se preparó una sol. al 1% en aceite de olivas. Del BAL se hizo una sol. tomando una parte del preparado comercial y una parte de aceite de olivas.

Los animales fueron depilados cuidadosamente en la parte media alta del dorso, en un área de 1.5 cent. de largo por 1 cent. de ancho. En dicha región se aplicó diariamente, por quince días, y luego tres veces por semana durante 14 semanas, la sol. de MCT; diez minutos más tarde se aplicó, cada vez, la sol. de BAL en la misma zona. Estas aplicaciones se hicieron con un pincel. En los animales de control se aplicó el MCT en la misma forma y en idéntica región y diez minutos más tarde se hizo una aplicación de aceite de olivas solo, con el fin de descartar las posibles causas de error que podrían resultar de disolución con la sol. del BAL el MCT en tal forma que pudiera retardar su efecto carcinógeno, y también cubrir a los animales de control con los mismos riesgos de efectos secundarios del aceite de olivas.

### *Resultados*

Para explicar los resultados los dividiremos en dos grupos: los que se refieren a la inducción química de los tumores, y aquellos que se relacionan con el influjo del BAL sobre la misma. En cuanto al primero anotaremos algunas observaciones macroscópicas y microscópicas.

#### *Primera parte*

*Observaciones Macroscópicas.* - El primer cambio que logramos notar, fue el de hiperemia y discreto edema en el lugar de aplicación de MCT. A los 20 días notamos que los pelos de la región, previamente depilada, crecían nuevamente y en el transcurso de pocos días cubrían la zona de las aplicaciones casi por completo, no obstante se continuó la aplicación de las soluciones, sin hacer nueva depilación. Sobre este hecho creemos oportuno anotar que los investigadores que han empleado

el benceno como disolvente, anotan que se produce una alopecia consistente, que ellos han considerado debida al MCT (106-107); pero el hecho de que al emplear el aceite de olivas como disolvente, no se presenta, nos hace pensar que la alopecia es debida al benceno y no al MCT.

Las primeras tumoraciones vegetantes que se lograron apreciar, ocurrieron a las 12 semanas de estar aplicando el carcinógeno. En estos tumores la biopsia, hecha unas semanas más tarde, mostró la presencia de un carcinoma epidermoide. En la foto N° 1, que aparece a la página 11, se puede notar la primera tumoración, a los 10 días de aplicación. En un trabajo anterior en el cual empleamos como carcinógeno el alquitrán mineral, la aparición del primer tumor, en animales de la misma especie, fue más precoz, pues el primer carcinoma se obtuvo a los 11 días.

De las trece semanas en adelante la aparición de tumores se hizo cada vez más frecuente, y a las 30 semanas todos los animales, menos 1 del primer grupo, o grupo A, y uno del grupo control o grupo B, presentaban tumores, o habían muerto a causa de él. Como se podrá apreciar al comparar los cuadros N° I y II, la aparición de tumores se retrasó en el primer grupo de animales.

Las tumoraciones aparecidas fueron casi en su totalidad vegetantes en un principio, infiltrando luego los planos profundos y tejidos vecinos, hasta alcanzar, en ocasiones, un volumen casi desproporcionado con el tamaño del animal. Fotos 7 y 8.

En un animal hembra (fotos 9 y 10), no apareció lesión vegetante o ulceración en la zona de ensayo, pero en regiones distantes, en ambos costados y flancos, aparecieron múltiples nodulaciones de 0.5 a 2 cent. de di. subcutáneas, no adheridas a la piel pero sí a los planos profundos. Nos llamó poderosamente la atención esta respuesta al MCT aplicado tópicamente, y no logramos encontrarla descrita en los artículos consultados.

Las tumoraciones al crecer sufrían varios cambios; unas se calcificaban en la parte distal adquiriendo una consistencia casi pétreas; otras se ulceraban infectándose secundariamente (fotos 3-5-7); y un tercer grupo presentaba zonas de necrosis y hemorragia en el interior de la tumoración (foto 8), dejando apreciar al corte un material caseoso.

De las tumoraciones aparecidas en los animales de nuestro experimento, ninguna regresó al suspender la aplicación del MCT, hecho que se informa en varios trabajos experimentales (4-107), y que nosotros habíamos notado anteriormente cuando empleamos el alquitrán como carcinógeno.

Finalmente, los animales murieron en estado de caquexia extrema, algunos de ellos con intensas infecciones locales y generales (microscópicamente pudimos observar septicopioemias), sólo uno murió, parecer, de hemorragia.

Los períodos de latencia, la incidencia y la sobrevivencia se pueden apreciar en los cuadros I, II y III.

*Observaciones Microscópicas.* - La piel normal del ratón es muy delgada. Su epitelio está constituido por sólo dos capas de células pequeñas poco diferenciadas, con muy escasas figuras de mitosis (microfot. 1 y 2). El número normal de mitosis, no sobrepasa, en la piel del ratón, las 17 por cada 15.000 células (108-109). Los anexos son poco celulares. El tejido subdérmico no muestra división en capas como ocurre en otros animales y está formado por tejido conjuntivo laxo.

Una única aplicación de MCT desencadena cambios especiales aunque no específicos en un principio. Lo primero es una destrucción celular de la piel con discreta necrosis superficial. Las mitosis en la piel, disminuyen ligeramente en las primeras horas, pero luego ascienden gradualmente para alcanzar su máximo, si se ha continuado con la aplicación del carcinógeno, a los 23 días cuando el número de mitosis se aproxima a 150 por cada 15.000 células. El tamaño de la célula sufre cambio desde la primera aplicación, y es posible apreciarlo a las 36 horas. Con mediciones seriadas se ha comprobado un aumento progresivo en el volumen de las células que degeneran posteriormente (110-111).

Al considerar en conjunto la piel del ratón que ha sido sometida a la acción del MCT, se observan los siguientes cambios: La piel que normalmente está formada por dos capas indiferenciadas, se estratifica simulando en esta forma a la piel humana (microfot. 3), y es posible diferenciar entonces, cosa que no se logra en la piel normal, una capa de células basales, otra de células espinosas, más hacia la superficie un estrato granuloso y finalmente uno córneo (microfot. 4-5-8). La celularidad de los folículos pilosos aumenta igualmente. Debajo del epitelio se aprecia inflamación, hiperemia y marcada dilatación capilar.

Gradualmente el espesor del epitelio aumenta, la hiperqueratosis se hace más marcada (microf. 11 y 12), en los folículos se forman quistes queráticos, las células adquieren tamaños diferentes (microf. 7-9-14) con núcleos hiper cromáticos y la basal va infiltrando la dermis, iniciándose así la invasión celular (12-15-16). El tejido conectivo subyacente aumenta formando un tejido similar al de una cicatriz. Simultáneamente

mente las células se han hecho monstruosas, con gran capacidad de reproducción e invasión, entrando definitivamente en la fase de carcinoma (microf. 13-14-16-17).

### *Segunda parte*

*Influjo del BAL.* - El primer tumor en animales del grupo A, apareció, como lo habíamos mencionado en la primera parte a las 12 semanas de iniciado el experimento, en tanto que en el grupo B (control), ocurrió a las 9 semanas. Con el pasar de algunos días esta diferencia se hizo más marcada como puede apreciarse en el cuadro III. Del grupo A murieron en los primeros 20 días 2 animales (posiblemente por efecto tóxico del BAL). Como se aprecia en el cuadro I, a las 30 semanas faltaban por presentar tumores 5 animales. A las 39 semanas todos los animales de este grupo presentaban tumores, y cuatro semanas más tarde habían muerto.

Del grupo B murió un animal a las 9 semanas, sin presentar lesión tumoral apreciable a simple vista. Ya desde las 28 semanas todos los animales de este grupo habían presentado tumor cutáneo (cuadro II). Los resultados obtenidos con este grupo son muy similares a los datos por Beremblum y Shubik (112). Ver cuadro III. El animal que aparece en las fotos 9 y 10, que presentó tumoraciones múltiples, resultó al estudio microscópico, con adenocarcinomas de la glándula mamaria. Podría tal vez explicarse este hecho por la acción carcinógena y estrogenica del MCT dado vía oral, en este caso el animal debió de haber lamido el lomo de otros animales.

### *Comentarios*

Comparando los resultados obtenidos en este experimento con los de Crabtree (102), encontramos algunas diferencias:

1º - El período de latencia obtenido por él fue apreciablemente menor, tanto el inicial como el medio. Esto podría deberse a una de las dos causas siguientes: el empleo, que él hizo, de ratones MRC/H híbridos que pueden tener una mayor labilidad al carcinógeno, o al empleo de solventes del MCT y del BAL distintos al aceite de olivas.

2º - La diferencia en el tiempo de aparición de tumores entre el grupo problema y el control, es mayor en nuestro trabajo. Creemos que esto pueda explicarse por haber aplicado nosotros el BAL diez minutos más tarde que el MCT, en tanto que Crabtree aplicó estas dos sustancias en días alternos quedando 24 horas libres entre la aplicación del MCT y del BAL. En nuestro caso la acción anti-carcinógena del BAL fue más precoz en iniciarse.

3º - Un dato muy importante del trabajo del mencionado autor, es el de haber empleado él soluciones de BAL de diferente concentración, con lo cual pudo apreciar que el tiempo medio de inducción es mayor cuando aumentaba la concentración del BAL.

De lo visto, se deduce que el BAL aplicado tópicamente sí tiene acción anti-carcinógena. Por el trabajo de Crabtree se demuestra que si se quiere inhibir la acción de un carcinógeno mediante la aplicación simultánea de radicales thiólicos, no basta con emplear cualquier compuesto que los contenga, sino que se requiere además un compuesto cuyos radicales tengan afinidad o capacidad reaccional con el MCT. El BAL ha demostrado tener esta afinidad, pero no en la forma que sería de desear, por lo tanto, si se desea obtener una acción más selectiva es indispensable ensayar otros compuestos thiólicos, o los mismos pero bajo circunstancias diferentes que puedan facilitar su acción.

Por la evolución que presentaron los tumores en el grupo A y B de animales, apreciamos que la fase de papiloma, está acortada en el grupo problema, pero desafortunadamente no hicimos el suficiente número de cortes histológicos periódicamente, que nos hubieran permitido definir concretamente este punto.

Como resumen de este primer experimento, tenemos que en la inducción química del cáncer con el MCT el BAL manifiesta tener acción anti-carcinogénica apreciable, la cual se pone de manifiesto por un alargamiento del período de latencia de la aparición de los tumores. El hecho de actuar el BAL en la intoxicación del arsénico y de otros metales, así como de la lewisita por intervención directa en el metabolismo del S, al suministrar radicales thiólicos o SH francamente activos, hace pensar lógicamente que la acción anti-carcinógena anotada se debe al mismo mecanismo.

## SEGUNDO EXPERIMENTO

*Es mayor la acción anti-carcinógena del BAL cuando se emplea éste por vía parenteral?*

Los resultados obtenidos en nuestro primer experimento, y la concordancia de éstos con los obtenidos por Crabtree, nos entusiasmaron a continuar trabajando en el estudio del BAL como anti-carcinógeno. Revisamos previamente, en forma cuidadosa, toda la literatura al respecto publicada después del descubrimiento del BAL en la pasada guerra mundial, sin encontrar ningún dato nuevo al respecto. Pensamos entonces que la aplicación parenteral del MCT y del BAL en una misma región anatómica, podría poner de manifiesto en forma más mar-

cada, la acción inhibitoria del BAL. Por otra parte en tal circunstancia era posible emplear dosis definidas de cada uno de estos compuestos. Fuimos muy en cuenta para iniciar este trabajo los ya mencionados trabajos de Fieser (87) y de otros autores (88-89-90-100) que ponían de manifiesto las posibles reacciones entre el carcinógeno y los radicales sulfhidrilos de los tejidos.

### *Material y Método*

Para este experimento empleamos ratones de la cepa C3H \*, que tiene la particularidad de que muchas de las hembras desarrollan cáncer mamario espontáneamente. Se utilizaron 20 animales, 10 machos y 10 hembras como grupo A o problema, y otros 20 animales, con igual distribución de sexos, como grupo B o control. El mantenimiento y la dieta fueron los mismos descritos en el primer experimento.

El carcinógeno empleado fue el MCT, en sol. en aceite de olivas puro, de Ph neutro. En un trabajo preliminar encaminado a familiarizarnos con la producción de sarcomas, hicimos la sol. de MCT en aceite de olivas puro pero sin neutralizar. La diferencia entre el Ph de la sol. y el medio tisular, produjo en los animales áreas de necrosis en el punto de la inyección, con esfacelo y formación de úlceras y fístulas que mataron gran número de animales; otras se hicieron crónicas, cicatrizando con mucha dificultad.

Como anti-carcinógeno thiólico empleamos el BAL.

*Método.* - A todos los animales del grupo problema como del control, se les inyectó en la región axilar izquierda a 0.5 cent. de profundidad aproximada, 0.6 mgr. de MCT en sol. aceitosa con aguja calibre N° 22.

Del BAL se preparó una sol. tal, que 0.2 c. c. tuvieran un contenido de 0.06 mgr. de BAL, o sea la dosis que debería recibir cada animal de 20 grs. de peso cada 4 horas, lo que es igual a una dosis de 3 mgr./kilo \*. La inyección de esta sol. se practicó con jeringa de tuberculina, en la misma axila en donde se había inyectado el MCT, media hora más tarde de aplicado éste y se continuó inyectando cada 4 horas durante el día y la noche 0.06 mgr. durante cuatro días. Por 3 días más se aplicó la misma dosis pero sólo dos veces al día, con intervalo de 12 horas.

\* Nota: La cepa de ratón C3H se obtuvo con el Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory, en Bar Harbor, Maine, U. S. A.



Los animales fueron observados cuidadosamente 2 veces por semana.

### Resultados

En los animales del grupo A, aparecieron primero que en el grupo B o control, masas tumorales, es decir un resultado totalmente contrario a lo esperado.

El primer animal en presentar tumor axilar palpable, fue uno del grupo A y lo hizo entre la octava y la novena semana. Tal como se aprecia en el cuadro IV, a las 25 semanas de iniciado el experimento, y a las 16 de haber aparecido el primer tumor, todos los animales habían presentado tumor, menos uno muerto en los primeros 4 días probablemente a causa del BAL. En el grupo B el primer animal en presentar tumor, lo hizo a las 13 semanas y media. En el cuadro V se puede apreciar que la aparición de tumores en estos animales fue más tardía. En efecto a las 32 semanas faltaban aún 2 animales por presentar tumores, y las últimas observaciones hechas a las 40 semanas mostraron que estos dos animales continuaban sin tumor y a la palpación cuidadosa de la región axilar, sólo fue posible apreciar, tal vez, una pequeña induración fibrosa. En el cuadro VI se aprecia la diferencia de resultados obtenidos en el grupo problema y control.

Los tumores al crecer invadieron los tejidos vecinos, aumentaron de tamaño hasta el punto de distender y ulcerar la piel que los recubría presentándose luego la infección local del tumor. En otros tumores se presentaron, al corte, áreas de necrosis con caseificación y zonas de hemorragia y calcificación. El aspecto macroscópico fue en todos muy similar y puede apreciarse en las fotos 11 y 12.

La clasificación histológica de los tumores es muy difícil dada la gran malignidad que borra las características principales del tejido de donde se originaron. En la mayor parte se pudo establecer que se trataba de sarcomas tipo fibrisarcoma (microfotos 18 a 25). Consultando algunos trabajos sobre clasificación de tumores producidos químicamente en tejidos subdérmicos, encontramos que quienes primero lo intentaron fueron Haagensen y Krehbiel (113), quienes entre 49 tumores inducidos químicamente encontraron 11 fibromas, 6 leiomiomas, 10 rhabdomiomas y 22 inclasificables por su atipicidad. Otros autores han descrito liposarcomas y angioendotelomas (114-115). Murray

---

\* Nota: Habíamos iniciado el experimento inyectando 6 mgrs./kilo de BAL cada 4 horas, con lo cual murieron en las primeras 36 horas muchos animales razón por la cual iniciamos nuevamente el experimento con la dosis de 3 mgrs./kilo

116) introdujeron el empleo de los cultivos de tejidos para estudiar y definir su clasificación.

En las microfotos 26 a 29 se aprecia la atipicidad de algunos sarcomas, en la 30 y 31, otro tumor atípico de aspecto carcinomatoso y en las 32 y 34 diferentes aspectos de un carcinoma de gran malignidad. En el preparado 34 se notan las monstruosidades celular, los núcleos de gran tamaño y muy cromáticos.

Como encontráramos pocas metástasis en los animales muertos a causa del tumor, tratamos de buscar en la literatura alguna explicación sobre el particular, y encontramos que cuando el tumor es muy agresivo y mata al animal rápidamente, es difícil encontrar metástasis en otros lugares distintos al pulmón, y éstas suelen ser pequeñas (116). En los cortes de pulmones encontramos, en varios, trombos sépticos que aceleran la más precoz muerte de aquellos animales con tumores ulcerados e infectados secundariamente. La identificación de células malignas en los pulmones nos fue muy difícil y en realidad sólo se logró en un caso en el cual había una nodulación de 3 mm. de D.

En las últimas páginas aparecen los cuadros a que hemos hecho referencia y en los que se aprecia el tiempo de latencia y la mortalidad de los grupos de animales A y B así como un cuadro comparativo entre los resultados logrados con cada grupo.

### *Comentarios*

En vista de que los resultados obtenidos en este experimento, fueron totalmente contrarios a los esperados, y a los logrados en el primer experimento, resolvimos practicar una tercera experiencia modificando un poco la técnica. Por esta razón los comentarios y conclusiones sobre el segundo experimento los haremos en conjunto, al hablar de los resultados del próximo.

### TERCER EXPERIMENTO

Los resultados obtenidos en el experimento anterior, tan diferentes en su significación respecto a los obtenidos en el experimento N° 1 llevan a la conclusión de que el BAL aplicado simultáneamente con el BAL en forma tópica en la piel obra como anti-carcinógeno, es decir prolonga el tiempo de latencia en la aparición de los tumores; en tanto que aplicado parenteralmente obra como co-carcinógeno al anticipar la aparición de los tumores y al aumentar la incidencia de los mismos.

En vista de que los hechos fueron totalmente diferentes a los esperados, quisimos cerciorarnos de ellos, introduciendo algunas modificaciones.

Chalmer, y Beremblum y Kendal (117-118) demostraron por estudios espectrales a la luz fluorescente que los carcinógenos de tipo hidrocarburo desaparecían rápidamente del lugar en donde eran aplicados y concluyeron, dado el largo período de latencia en la carcinogénesis, que ésta era ocasionada por un compuesto derivado del carcinógeno, y no por él mismo. Luego Chalmers y Peacock (119) demostraron que los carcinógenos permanecían como tal en los tejidos menos de dos horas, pasadas las cuales se transformaban en productos de más fácil eliminación.

En vista de las observaciones experimentales mencionadas en el párrafo anterior, y pensando aún en que el BAL podría bloquear la acción carcinogénica del MCT, resolvimos no dejar un período libre entre la aplicación del MCT y la del BAL. Y ante la posibilidad de que cualquier reacción entre tales compuestos fuera un poco lenta, mezclamos el MCT con el BAL antes de aplicarlos con el intento de iniciar in vitro toda reacción que más tarde pudiera efectuarse en los tejidos, en donde naturalmente se encuentran presentes muchos compuestos que pudieran interferirla.

#### *Material y Método*

*Material.* - Como en el experimento anterior, utilizamos 20 animales de la cepa C3H para el grupo problema y otros tantos para el grupo control. El mantenimiento y alimentación fueron iguales.

Se empleó la misma sol. de MCT pero agregándole BAL en tal proporción que  $\frac{1}{4}$  de c. c. tuviera un contenido en BAL de 0.06 mgr., es decir una dosis para un animal de 20 grs. Esta mezcla se calentó a 80° C. durante 15 minutos y luego se guardó en refrigerador durante 48 horas.

Para aplicar a los animales del grupo control empleados una sol. de MCT, pero sin mezclar con BAL.

Se dispuso de otra sol. de BAL con una concentración de 0.06 mgr. por cada 0.2 c. c.

Por último se alistó determinada cantidad de aceite de oliva puro, para inyectar periódicamente en los animales del grupo control cada vez que a los del grupo problema se les inyectara la sol. de BAL. Esta precaución no la tuvimos en el experimento anterior, y al observarla en éste, se quiso descartar toda influencia que la mayor cantidad

de aceite de olivas inyectado en aquel experimento a los animales del grupo A (como solvente de las repetidas dosis de BAL) pudiera tener los resultados finales.

*Método.* - En el hueco axilar de cada uno de los animales del grupo A o problema, se inyectó subcutáneamente  $\frac{1}{4}$  de c. c. de la sol. MCT-BAL descrita anteriormente, de tal manera se aplicaron a c/u. de los animales 0.6 mgr. de MCT y 0.06 mgr. de BAL.

A los animales del grupo control o B se les aplicó en el mismo lugar 0.6 mgr. de MCT en sol. aceitosa.

Por espacio de 72 horas y a intervalos regulares de 4 horas, se inyectó a cada animal del grupo A en la misma región axilar 0.06 mgr. de BAL disueltos en aceite de olivas (0.2 c. c.).

Durante el mismo tiempo y con idénticos intervalos, se inyectó a cada animal del grupo B 0.2 c. c. de aceite de olivas.

### *Resultados*

Los resultados obtenidos en este experimento, no obstante las modificaciones efectuadas en la forma de aplicación del BAL, fueron tan similares a las obtenidas en el experimento número dos, que prácticamente pueden equipararse.

Como diferencias, puede anotarse, la muerte de tres animales del grupo A en la primera semana, debida posiblemente a los efectos tóxicos del BAL (no logramos dar con otra causa distinta que la explicara). Por otra parte del grupo control a las 40 semanas, sólo quedaba un animal sin desarrollar tumor. Los tiempos de latencia y sobrevivencia fueron sensiblemente iguales en los dos experimentos. No apreciamos diferencias macroscópicas o microscópicas en los tumores de los animales de los diferentes grupos en ninguno de los experimentos.

### *Comentarios*

Como base del presente trabajo y según quedó anotado en el planteamiento del problema, los carcinógenos de tipo hidrocarburo, actuarían dentro del organismo no como tales, sino como derivados que se formarían al reaccionar ellos con compuestos tisulares. Vimos igualmente que tales reacciones tienen lugar con radicales sulfhidrilos de los componentes enzimáticos y proteicos de las células, con lo cual el hidrocarburo queda incorporado a la constitución química del tejido afectado.

El interferir las reacciones entre el carcinógeno y los radicales azufrados, por cualquiera de los tres métodos propuestos en la página

27, traería como consecuencia la disminución en la aparición de tumores, o el aumento en el período de latencia, lo cual ha sido demostrado en parte, experimentalmente.

Habíamos anotado que de las tres posibilidades o maneras de interferir tales reacciones (pág. 27), la que en nuestro parecer, podría traer mejores resultados sería la tercera, o sea el tratar de bloquear el carcinógeno con radicales sulfhidrilos ajenos al organismo, intentando en tal forma producir un compuesto inactivo, y por tal razón acudimos al BAL.

En el primer experimento obtuvimos resultados que interpretamos como confirmación de que el BAL actuaba en la forma que se había previsto, y entusiasmados con este hecho nos dimos a la tarea de atestiguar si en el interior mismo de los tejidos era posible obtener el mismo resultado. Pero los hallazgos obtenidos en los experimentos segundo y tercero eran totalmente diferentes y abrían a nuestra consideración varios interrogantes que trataremos de analizar a continuación.

1º - *Es el BAL un anti- o un co-carcinógeno?* - Analizando escuetamente y objetivamente los hechos observados en los tres experimentos, tenemos que concluir que cuando se aplica simultáneamente con el MTC, en la piel de ratones, el BAL obra como un anti-carcinógeno. En cambio, cuando se emplea en forma parenteral y simultánea con el MCT, o después de haber sido aplicado éste, se comporta como un co-carcinógeno bastante activo, es decir se puede considerar como co-carcinógeno y como epi-carcinógeno de acuerdo con la clasificación anotada en la página 24.

2º - *Por qué tiene acción diferente el BAL según la vía por la cual se emplee?* - Es este un interrogante que sólo podrá ser resuelto cuando nuevos trabajos experimentales arrojen más luz sobre el metabolismo de los hidrocarburos cancerígenos. No obstante podemos hacer algunas consideraciones sobre el particular.

Las capas superiores de la piel están formadas por células que podríamos llamar envejecidas, y cuyo papel de protección es casi pasivo; por otra parte, debido a la continua proliferación de la basal del epitelio, estas células se cornifican y caen en poco tiempo, lo cual explica el por qué su composición y actividad química es diferente, y desde el punto de vista de la actividad, considerablemente menor a la de los tejidos colocados por debajo de la piel, como el músculo por ejemplo. La poca actividad química está representada en gran parte por su bajo contenido en enzimas. De Greenstein y Haddow (120) to

manos los siguientes datos sobre el contenido en enzimas de la piel y el músculo del ratón.

|                         | Epidermis | Músculo |
|-------------------------|-----------|---------|
| Citocromo oxidasa       | 24.9      | 180.0 * |
| Dehidrogenasa succínica | 3.7       | 36.0 *  |
| Apyrasa                 | 3.0       | 23.3 ** |

Por otra parte los experimentos de Russell y Barnett (121) sobre la distribución histoquímica de los grupos sulfhidrilo en los tejidos, demuestran que la piel es pobre en tales radicales, si se le compara con la sangre, músculo, hígado etc., y que sólo tejidos menos activos como la matriz de huesos y cartílago hialino, la parte distal de los pelos, etc., tienen menor contenido en sulfhidrilos que la piel.

Con base en la menor actividad enzimática de la piel, podríamos pensar que el adormecimiento de la actividad química de la piel sea uniforme para todos sus componentes, y por lo tanto los radicales sulfhidrilos serían igualmente poco activos, es decir tendrían poca capacidad de reaccionar con otros compuestos, y en nuestro caso con el MCT. En tal forma al administrar BAL se aportarían radicales SH más activos que los de la piel, los cuales reaccionarían con el MCT inhibiéndolo. Pero aún así, nos queda otro interrogante.

*W* - Por qué el BAL aplicado parenteralmente se comporta como un carcinógeno? - Si al emplear el BAL parenteralmente no hubiéramos obtenido diferencia de resultados a los logrados en el grupo de animales de control, podríamos haber argumentado con las mismas bases expuestas en el párrafo anterior, y decir, que los radicales sulfhidrilos de los tejidos manifiestan una mayor avidez reaccional frente al MCT que los radicales suministrados por medio del BAL. Pero ocurrió, que el BAL estimuló apreciablemente la carcinogénesis y conviene intentar una hipótesis que explique tan curioso e inesperado resultado.

Veamos algunas de las propiedades del BAL, que quizá puedan ayudarnos a formar tal hipótesis.

Después de los trabajos de Gilman, Allen y Stocken, así como de otros farmacólogos (122-123-124) se sabe que cuando se emplea el BAL en la intoxicación por metales pesados, se forma un compuesto BAL-metal que no es estable, porque parte del BAL es oxidado en los tejidos, dejando paulatinamente en libertad partes o cantidades equivalentes del metal, con lo cual, si no se administra nueva dosis del BAL, el metal puesto en libertad ejerce sus efectos tóxicos. De este hecho, totalmente

\* Oxígeno tomado por hora por miligramo de tejido seco.

\*\* Microgramos de P liberados mediante procedimientos analíticos standard.

comprobado, partió la indicación terapéutica de que el BAL debe ser aplicado cada 4 horas, ya que al finalizar este período de tiempo, parte del compuesto ha desaparecido por oxidación y si no se da una nueva dosis, acaba por quedar en libertad todo el metal tóxico que había sido bloqueado por la primera dosis. Las dosis deben ser repetidas por el tiempo que sea indispensable para dar lugar a que el compuesto BAL-metal, que es de eliminación lenta, pueda ser expulsado del organismo (125).

Otro fenómeno importante asociado con el mecanismo de acción del BAL, es el de que no sólo protege los sistemas enzimáticos que contengan radicales sulfhidrilos contra la acción de los metales pesados, sino, también los estimula si habían sido inhibidos o deprimidos previamente.

De estas observaciones podemos sacar algunas conclusiones: Es lógico pensar que la aplicación simultánea del BAL y MCT pueda traer como consecuencia el retardo en la eliminación del MCT, haciendo que éste actúe por más tiempo en el sitio de aplicación. En efecto, la acción que podríamos llamar cíclica del BAL puede hacer que el MCT que normalmente desaparece como tal antes de dos horas después de aplicado, permanezca por más tiempo en el sitio en donde se aplique, ya que puede combinarse con él en un primer momento y poco a poco dejarlo en libertad, hasta que pasadas 4 horas la nueva dosis de BAL se combine nuevamente con el MCT por unas horas más, repitiéndose cíclicamente este proceso, hasta tanto se deje de aplicar el BAL o sea eliminado el compuesto BAL-MCT. De esta manera el MCT actuaría intermitentemente pero en forma prolongada en el lugar de aplicación, estimulando el proceso de carcinogénesis.

Otra explicación para esta acción co-carcinógena del BAL, y quizá más lógica que la anterior, se desprende de las afirmaciones, ya descritas, de Fieser y Crabtree, según las cuales, el carcinógeno para actuar haría su primera reacción química con un grupo de sulfhidrilo de los tejidos. Esta reacción iría seguida de otras aún no conocidas, que harían incorporar a la célula misma el carcinógeno ya modificado. En el caso que nos ocupa el BAL suministraría suficiente cantidad de radicales SH para que el MCT que no pudiera entrar en reacción con los radicales de los tejidos, reaccionara con los incorporados, formándose el posible compuesto carcinógeno-sulfhidrilo, facilitando las demás reacciones que llevan a la proliferación maligna del tejido. O quizá el BAL, bloquearía transitoriamente la acción de parte del MCT, que al quedar luego paulatinamente en libertad lograría incorporarse a nue-

los radicales SH de las células fijándose más MCT que si no se hubiera empleado el BAL. Este fenómeno es posible, pensemos que el BAL en una segunda fase estimula los sistemas enzimáticos azufrados.

En la piel la actividad enzimática es menor, como ya lo vimos, y daría lugar a que predominara el mecanismo de detoxificación o de simple eliminación mecánica del compuesto MCT-BAL.

Para demostrar que la hipótesis descrita anteriormente es verdad, se podría acudir nuevamente al campo experimental y tratar de obtener e idear un método para la aplicación continua y sostenida, durante un tiempo más o menos largo, del BAL; con lo cual si previamente se ha administrado MCT se podría impedir la liberación cíclica o periódica de este, dando lugar a la detoxificación del compuesto BAL-carcinógeno sin que el MCT tenga repetidas oportunidades de actuar reaccionando con las enzimas o proteínas tisulares.

Los resultados de los tres experimentos efectuados nos permiten sacar una definida conclusión respecto al metabolismo del MCT y a un aspecto de la carcinogénesis química. Se puede concluir que el S, posiblemente bajo la forma de radicales sulfhidrilos, interviene activamente en la carcinogénesis inducida con el MCT. En realidad, el alargamiento obtenido en el período de latencia en el primer experimento y el acortamiento del mismo en los experimentos segundo y tercero, demuestran una clara influencia del BAL, única causa responsable de las diferencias obtenidas en los tres experimentos, entre los animales de los grupos problemas y los de los grupos control. De otra parte, el lado activo del dimercaptopropanol está en sus radicales SH, únicos capacitados para reaccionar químicamente y en consecuencia fueron estos radicales los responsables de la acción anti- y co-carcinógena del compuesto.

Con el presente trabajo no se ha resuelto el problema planteado, pero sí ha quedado éste orientado bajo un nuevo aspecto. Creemos que continuando con el estudio experimental de este asunto, se podría llegar a aclarar en mucho el interesante y desconocido mecanismo íntimo de la carcinogénesis.

### *Conclusiones*

1º - El BAL cuando se aplica en la piel simultáneamente con el metilcolantreno se comporta como anti-carcinógeno.

2º - La aplicación parenteral del BAL, simultánea o posterior a la aplicación del metil colantreno, se manifiesta por un fenómeno de co-carcinogénesis. Es decir sus efectos por vía parenteral, son contrarios y opuestos a los obtenidos cuando se aplica tópicamente en la piel.



3ª - No obstante estos resultados contradictorios, los experimentos descritos permiten concluir que el radical SH sí interviene en la carcinogénesis química inducida.

#### FOTOGRAFÍAS SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LOS TUMORES PRODUCIDOS POR LA APLICACIÓN TÓPICA DEL METILCOLANTRENO

##### *Algunas características de los tumores son:*

Como se puede apreciar, el primer tumor en aparecer fue vegetante, y ocurrió a las nueve semanas de aplicado el metilcolantreno. En algunos casos al progresar, el tumor se ulcera, infectándose secundariamente. En otras ocasiones es posible apreciar varias masas polipoides alrededor del área en donde se aplicó el carcinógeno.

Puede apreciarse, también, la mezcla de lesiones vegetantes, con otras en forma de ulceración.

Las tumoraciones vegetantes crecen paulatinamente, cubiertas por una corona de queratina, haciéndose péndulas por el tamaño que adquieren. La invasión de los planos subyacentes puede ocurrir, presentándose tumoraciones de tipo infiltrático, que por su rápido crecimiento terminan necrosándose en el centro.

La aparición de tumores en regiones distantes del sitio de aplicación del metilcolantreno, es muy rara y podría deberse a ingestión por parte del animal, del MCT aplicado a los otros animales de la misma caja.

#### MICROFOTOGRAFÍAS DE LOS CAMBIOS HISTOLÓGICOS EN LA PIEL DEL RATÓN SOMETIDA A LA ACCIÓN DEL METILCOLANTRENO

La piel normal del ratón está constituida por dos capas de células epiteliales, poco diferenciadas, como puede apreciarse en las microfotografías 1 y 2.

Al aplicar el MCT, el epitelio prolifera formando varias capas, con lo cual adquiere un aspecto similar al de la piel humana. Se presenta una marcada hiperqueratosis, y la celularidad del tejido conectivo subepitelial se acentúa, lo mismo la de los anexos. Posteriormente la basal pierde su continuidad invadiendo los tejidos subyacentes. Cuando se mira un corte de piel en tales circunstancias, se aprecia una capa basal, luego una espinosa, por encima un estrato granuloso y en el exterior uno de células queráticas.

Cuando se inicia la malignidad se ven monstruosidades celulares, con núcleos hiper cromáticos y de tamaño desigual, perdiendo la basal su contorno neto.

CANCER CUTANEO EN LA INDUSTRIA E. A. Hawry

CUADRO I

RESUMEN DE 3181 CASOS DE EPITELIOMAS CUTANEOS NOTIFICADOS DESDE 1920 A 1945 INCLUSIVE, EN RELACION CON LA INDUSTRIA O MANUFACTURA, Y CON EL AGENTE CAUSANTE

El número de casos en la fila del lado derecho del número de casos totales incluidos en la cifra grande (la industria de varios ramos de un 2.º y 3.º orden que entra en el cuadro)

| INDUSTRIA O MANUFACTURA | Núm. de casos | Núm. de personas | Núm. de lugares | LUGARES         |                  |                  |       |       |       |         |         |       |   | AGENTE CAUSANTE |
|-------------------------|---------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------|-------|-------|---------|---------|-------|---|-----------------|
|                         |               |                  |                 | Cabeza y cuello | Miembro superior | Miembro inferior | Tórax | Anglo | Peric | Cintura | Esquema | Vulva |   |                 |
| Industria de azúcar     | 1372          | 1311             | 1402            | 1538**          | 2338**           | 968**            | 108** | 18    | 23    | 1       | 8578*   | 3     | Acet. mineral                             |                 |
| Industria de azúcar     | 929           | 538              | 1005            | 5248*           | 270              | 3                | 6     | 1     | 8     | —       | 169     | —     | Brea, alquitrán y productos alquitranados |                 |
| Industria de azúcar     | 610           | 364              | 640             | 458             | 65               | 7                | 4     | 2     | 5     | —       | 99      | —     | Brea                                      |                 |
| Industria de azúcar     | 319           | 301              | 331             | 1388**          | 88               | 5                | 2     | 1     | 12    | —       | 94      | —     | Alquitrán (y brea)                        |                 |
| Industria de azúcar     | 5             | 4                | 5               | 1               | 2                | —                | —     | —     | —     | —       | 2       | —     | Acet. mineral y alquitrán                 |                 |
| Industria de azúcar     | 90            | 91               | 113             | 648*            | 17               | —                | 3     | 2     | 3     | —       | 45      | —     | Alquitrán (y brea)                        |                 |
| Industria de azúcar     | 52            | 42               | 53              | 4               | 30               | 4                | —     | —     | —     | —       | 15      | —     | Acet. de esquistos                        |                 |
| Industria de azúcar     | 4             | 4                | 4               | 12              | 1                | —                | —     | —     | —     | —       | 2       | —     | Acet. mineral                             |                 |
| Industria de azúcar     | 54            | 36               | 55              | 22              | 19               | —                | —     | —     | —     | —       | 32      | —     | Brea                                      |                 |
| Industria de azúcar     | 40            | 40               | 40              | 98*             | 9                | 1                | —     | —     | —     | —       | 7       | —     | Acet. mineral                             |                 |
| Industria de azúcar     | 9             | 9                | 9               | 7               | 1                | —                | —     | —     | —     | —       | —       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 23            | 24               | 34              | 17              | 8                | —                | —     | —     | —     | —       | 8       | —     | Brea                                      |                 |
| Industria de azúcar     | 22            | 22               | 22              | 4               | 12               | —                | —     | —     | —     | —       | 7       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 2             | 2                | 2               | 1               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Acet. y alquitrán                         |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 1               | —               | 1                | —                | —     | —     | —     | —       | —       | —     | Acet. de creosota                         |                 |
| Industria de azúcar     | 14            | 14               | 15              | 58*             | 7                | —                | —     | —     | —     | —       | 3       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 9             | 8                | 11              | 38*             | 6                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 13            | 12               | 15              | 7               | 5                | —                | —     | —     | —     | —       | 3       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 8             | 8                | 9               | 3               | 4                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 1               | 1               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | —       | —     | Bitumen natural                           |                 |
| Industria de azúcar     | 18            | 17               | 21              | 7               | 8                | 1                | —     | —     | —     | —       | 5       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 17            | 15               | 17              | —               | 1                | —                | —     | —     | —     | —       | 16      | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 16            | 11               | 17              | 7               | 8                | —                | —     | —     | —     | —       | 2       | —     | Brea                                      |                 |
| Industria de azúcar     | 10            | 10               | 11              | —               | 3                | —                | —     | —     | —     | —       | 7       | —     | Acet. de creosota                         |                 |
| Industria de azúcar     | 3             | 3                | 3               | —               | 1                | —                | —     | —     | —     | —       | 3       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 1               | —               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Acet. de creosota                         |                 |
| Industria de azúcar     | 11            | 7                | 11              | 1               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | 10      | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 6             | 6                | 6               | 1               | 2                | —                | —     | —     | —     | —       | 3       | —     | Alquitrán de acet. mineral                |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 1               | —               | 2                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 4             | 4                | 4               | 2               | 2                | —                | —     | —     | —     | —       | —       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 9             | 7                | 9               | 28*             | 6                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 6             | 6                | 6               | 38*             | —                | —                | 1     | —     | —     | —       | 2       | —     | Acet. mineral                             |                 |
| Industria de azúcar     | 5             | 5                | 5               | 38*             | 2                | —                | —     | —     | —     | —       | —       | —     | Antraceno                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 1               | —               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 2             | 2                | 2               | 1               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Acet. mineral                             |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 1               | —               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Acet. mineral                             |                 |
| Industria de azúcar     | 3             | 3                | 3               | —               | 2                | —                | —     | —     | —     | —       | —       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 1               | —               | 1                | —                | —     | —     | —     | —       | —       | —     | Alquitrán de madera y acet. mineral       |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 2               | 1               | 1                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Acet. mineral                             |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 1               | —               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | —       | —     | Acet. mineral                             |                 |
| Industria de azúcar     | 3             | 3                | 3               | —               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | 3       | —     | Acet. mineral                             |                 |
| Industria de azúcar     | 2             | 2                | 2               | 1               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Acet. mineral                             |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 2               | 1               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 1               | —               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | —       | —     | Alquitrán                                 |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 1               | —               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | 1       | —     | Acet. mineral                             |                 |
| Industria de azúcar     | 1             | 1                | 1               | —               | —                | —                | —     | —     | —     | —       | —       | —     | Acet. mineral                             |                 |

CANCER CUTANEO EN LA INDUSTRIA S. A. Henry

CUADRO I (continuación)

| INDUSTRIA O MANUFACTURA                 | No. de casos | No. de personas | No. de lugares | LUGARES                   |                         |                         |                        |           |           |          |                           | AGENTE CAUSANTE |          |                                    |
|---|--------------|-----------------|----------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-----------|-----------|----------|---------------------------|-----------------|----------|------------------------------------|
|   |              |                 |                | Cabeza y cuello           | Miembro superior        | Miembro inferior        | Tronco                 | Ingle     | Pene      | Cinturis | Escroto                   |                 | Vulva    |                                    |
| Desempleado                             | 1            | 1               | 1              | —                         | —                       | —                       | —                      | —         | —         | —        | —                         | —               | —        | Agente de erosión                  |
| Brasero de empujón (en taller mecánico) | 1            | 1               | 1              | —                         | 1                       | —                       | —                      | —         | —         | —        | —                         | —               | —        | Agente mineral y 1 caso de erosión |
| Carga y transporte                      | 1            | 1               | 1              | —                         | —                       | —                       | —                      | —         | —         | —        | —                         | 1               | —        | Brea y alquitrán                   |
| Vista                                   | 1            | 1               | 1              | —                         | —                       | —                       | —                      | —         | —         | —        | —                         | —               | 1        | Agente mineral                     |
| Cerillas (más de 40 años de edad)       | 1            | 1               | 1              | —                         | —                       | —                       | —                      | —         | —         | —        | —                         | —               | —        | Agente mineral                     |
| Valvulas (en pescador)                  | 1            | 1               | 1              | —                         | —                       | —                       | —                      | —         | —         | —        | —                         | —               | —        | Alquitrán y 7 casos de erosión     |
| Marcas de tinte al blanco               | 1            | 1               | 1              | —                         | —                       | —                       | —                      | —         | —         | —        | —                         | —               | —        | Brea                               |
| <b>Varones, total</b>                   | <b>3.735</b> | <b>2.957</b>    | <b>3.902</b>   | <b>1.458<sup>1)</sup></b> | <b>798<sup>2)</sup></b> | <b>119<sup>3)</sup></b> | <b>28<sup>4)</sup></b> | <b>24</b> | <b>54</b> | <b>—</b> | <b>1.421<sup>5)</sup></b> | <b>—</b>        | <b>—</b> |                                    |
| Porcentaje                              |              | 100             | 37,2           | 20,4                      | 3,0                     | 0,7                     | 0,6                    | 1,3       | —         | —        | 36,4                      | —               | —        |                                    |
| <b>Mujeres, total</b>                   | <b>18</b>    | <b>18</b>       | <b>19</b>      | <b>4</b>                  | <b>10</b>               | <b>1</b>                | <b>—</b>               | <b>—</b>  | <b>—</b>  | <b>—</b> | <b>1</b>                  | <b>—</b>        | <b>3</b> |                                    |
| Porcentaje                              |              | 100             | 21,0           | 52,6                      | —                       | —                       | —                      | —         | —         | —        | 21,1                      | —               | —        |                                    |
| <b>Varones y Mujeres, total</b>         | <b>3.753</b> | <b>2.975</b>    | <b>3.921</b>   | <b>1.462<sup>1)</sup></b> | <b>808<sup>2)</sup></b> | <b>120<sup>3)</sup></b> | <b>28<sup>4)</sup></b> | <b>24</b> | <b>54</b> | <b>1</b> | <b>1.421<sup>5)</sup></b> | <b>1</b>        | <b>3</b> |                                    |
| Porcentaje                              |              | 100             | 37,3           | 20,6                      | 3,0                     | 0,7                     | 0,6                    | 1,3       | 0,02      | —        | 36,2                      | 0,07            | —        |                                    |

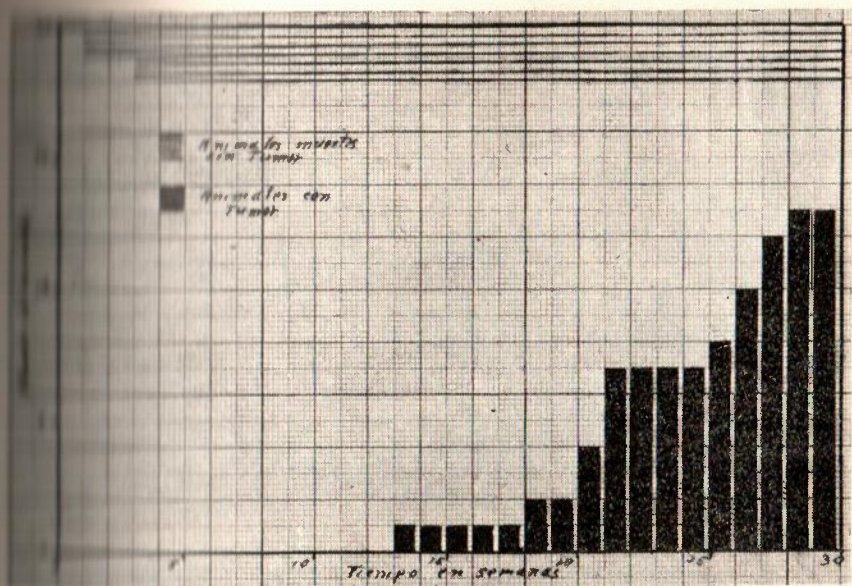
CUADRO II

PORCENTAJE DE CADA LUGAR AFECTADO EN RELACION CON LA OCUPACION Y EL PRODUCTO QUIMICO CORRESPONDIENTES

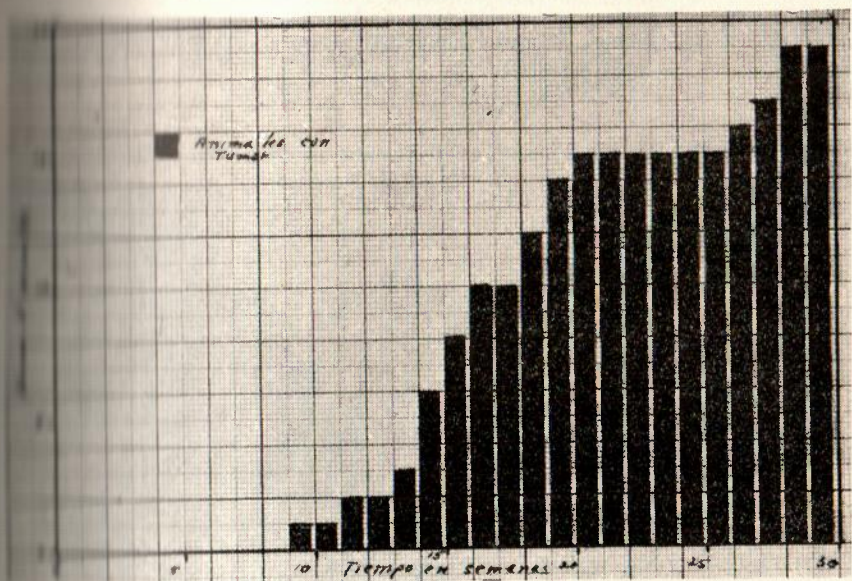
Las cifras en negrilla denotan el lugar de elección, pero en algunos casos el porcentaje se basa en un número demasiado pequeño para que sea significativo.

| AGENTE CAUSANTE                                   | INDUSTRIA O MANUFACTURA                                     | LUGARES AL DES-CUBIERTO |                  |             | LUGARES CUBIERTOS |       |        |                  |      |             |             | NUMERO DE LUGARES |       |
|---|---|-------------------------|------------------|-------------|-------------------|-------|--------|------------------|------|-------------|-------------|-------------------|-------|
|   |   | Cabeza y cuello         | Miembro superior | Total       | Miembro inferior  | Ingle | Tronco | Vulva o cinturis | Pene | Escroto     | Total       |                   |       |
| Brea  | Combustibles preparados especiales                          | <b>71,8</b>             | 10,1             | 81,7        | 1,1               | 0,3   | 0,6    | —                | 0,8  | 15,4        | 18,2        | 640               |       |
|   | Cargamento de brea (en barcos)                              | <b>40</b>               | 1,8              | 41,8        | —                 | —     | —      | —                | —    | <b>99,1</b> | 58,1        | 15                |       |
|   | Material eléctrico  | <b>80</b>               | 23,5             | 73,5        | —                 | —     | 2,9    | —                | —    | 22,5        | 26,5        | 16                |       |
|   | Lentes ópticas  | <b>41,2</b>             | 49               | 80,2        | —                 | —     | —      | —                | —    | 11,7        | 13,7        | 17                |       |
|   | <b>Total de brea</b>  | <b>47,6</b>             | 10,9             | 78,5        | 0,9               | 0,2   | 0,6    | —                | 0,6  | 18,8        | 21,5        | 746               |       |
| Alquitrán   | Fabricación y tendido de cables                             | 16                      | <b>33</b>        | 49          | —                 | —     | —      | —                | —    | 33          | 32          | 11                |       |
|   | Impermeabilización de redes de tejidos                      | 33,3                    | <b>26,1</b>      | 71,4        | 4,8               | —     | —      | —                | —    | 23,8        | 28,6        | 11                |       |
|   | Pavimentación de carreteras y material de carreteras        | 22,2                    | <b>66,6</b>      | 88,8        | —                 | —     | —      | —                | —    | 13,1        | 11,1        | 5                 |       |
|   | Cas de aceite mineral                                       | 43,5                    | 39,1             | <b>82,6</b> | —                 | —     | —      | —                | —    | —           | 17,4        | 17,4              |       |
|   | Cen pedregosa   | 30                      | 49               | <b>79</b>   | —                 | —     | —      | —                | —    | —           | 30          | 30                |       |
|   | Carbonización de hulla                                      | 9,1                     | —                | 9,1         | —                 | —     | —      | —                | —    | —           | <b>94,1</b> | 94,1              |       |
| Otros oficios                                     | 33,3  | 25                      | <b>68,3</b>      | —           | —                 | —     | —      | —                | —    | <b>99,9</b> | 99,9        |                   |       |
| <b>Total de alquitrán</b>                         | <b>24,2</b>   | <b>34,3</b>             | <b>58,5</b>      | <b>0,8</b>  | —                 | —     | —      | —                | —    | <b>40,6</b> | <b>41,4</b> | 118               |       |
| Brea y alquitrán                                  | Destilerías de alquitrán                                    | <b>44,3</b>             | 27               | 81,2        | 0,5               | 0,1   | 0,6    | —                | 0,8  | 16,8        | 18,8        | 1.000             |       |
|   | Fábricas de gas   | <b>41,6</b>             | 26,5             | 68,1        | 1,5               | 0,3   | 0,6    | —                | 4,0  | 25,3        | 31,7        | 111               |       |
|   | Muebles de cuero  | <b>26,9</b>             | 15               | 54          | —                 | 1,9   | 3,6    | —                | 1,9  | —           | <b>29,8</b> | 46                |       |
| <b>Total brea y alquitrán</b>                     | <b>50</b>   | <b>75,9</b>             | <b>76</b>        | 0,7         | 0,2               | 0,8   | —      | 1,6              | 30,6 | 24          | 1.441       |                   |       |
| Agente de erosión                                 | Almacenamiento de transporte e impermeabilización de madera | 33,3                    | <b>46,3</b>      | 81,5        | —                 | —     | 3,7    | —                | —    | 14,8        | 18,5        | 11                |       |
|   | Ladrillos y alfarería                                       | 25                      | 25               | 50          | —                 | —     | —      | —                | 8,4  | <b>64,6</b> | 75          | 11                |       |
| <b>Total erosión</b>                              | <b>23</b>   | <b>41</b>               | <b>64,1</b>      | —           | —                 | —     | —      | 2,5              | 30,8 | 15,9        | 11          |                   |       |
| Anticrepido                                       | Pavimentación de entracado                                  | 60                      | <b>40</b>        | <b>100</b>  | —                 | —     | —      | —                | —    | —           | —           | 1                 |       |
|   | <b>Total de brea, alquitrán y productos alquitranados</b>   | <b>53,7</b>             | <b>22</b>        | <b>75,7</b> | 0,8               | 0,1   | 0,7    | —                | 1,1  | 21,3        | 24,1        | 1.361             |       |
| Agente de esquistos y aceite mineral              | Algodón   | 11,8                    | 17               | 28,8        | 4,8               | —     | 1,2    | 0,2              | 0,27 | 1,6         | <b>40,4</b> | 71,1              | 1.411 |
|   | Refinamiento de aceite de esquistos y mineral               | 4,8                     | <b>84,3</b>      | 61,1        | 7,0               | —     | —      | —                | —    | —           | 29,8        | 36,9              |       |
|   | Metales   | 22,5                    | 27,5             | 45          | 2,5               | —     | —      | —                | —    | —           | <b>83,5</b> | 55                |       |
|   | Lana y estambre   | <b>99</b>               | 90               | 90          | —                 | —     | —      | —                | —    | —           | —           | 50                |       |
|   | Cintas de algodón   | 23                      | 7,7              | 30,7        | —                 | —     | —      | —                | 16,6 | —           | 7,7         | <b>61,5</b>       | 69,2  |
| <b>Total agente de esquistos y aceite mineral</b> | <b>12,2</b>   | <b>18,4</b>             | <b>30,6</b>      | 6,6         | 1,1               | 0,7   | 0,1    | 1,5              | 59   | 69,3        | 1.111       |                   |       |

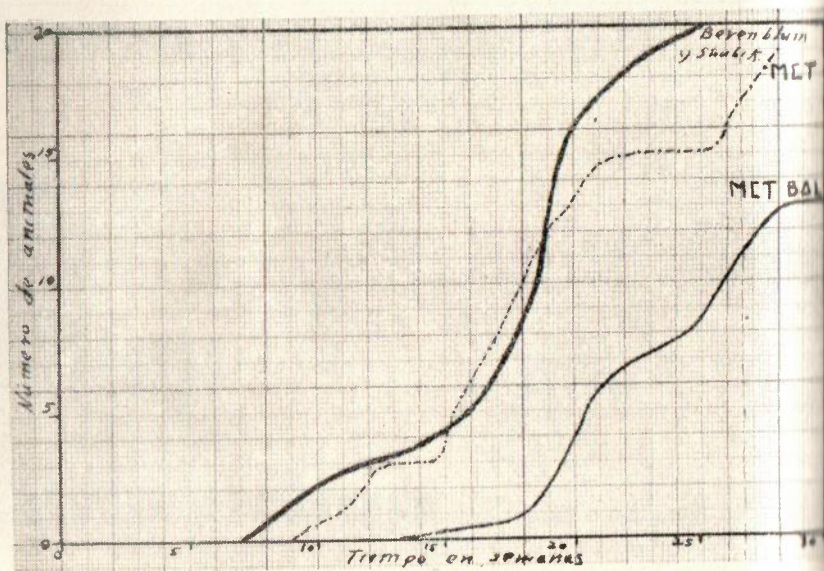
Nota: 23 de 792 lugares no se incluyeron en vista de posible contacto tanto con agente erosivo como con alquitrán y sus productos.



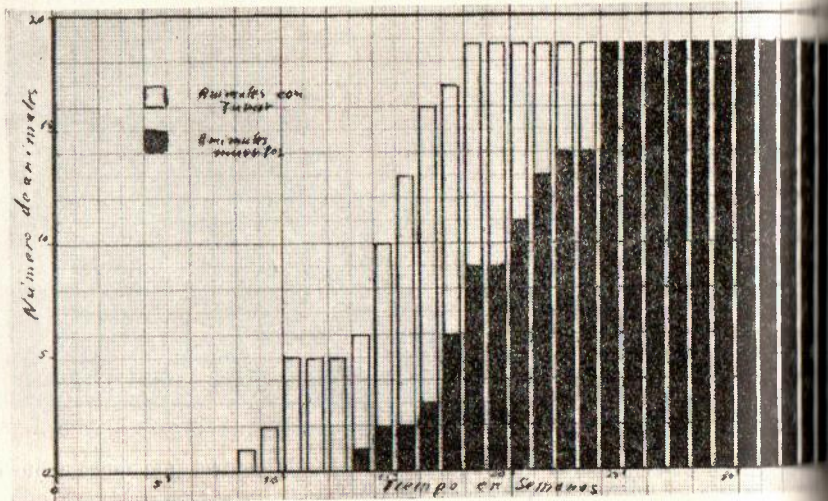
CUADRO Nº 1.-Representa el periodo de latencia y la incidencia de tumores en el grupo de animales que recibieron la aplicación tópica en la piel del MCT-BAL.



CUADRO Nº 2.-Representa el grupo de animales de control que únicamente recibieron la aplicación del MCT.



CUADRO N° 3.-Cuadro comparativo de los resultados obtenidos con los grupos problema (MCT-BAL) y control (MCT), en donde se aprecia la diferencia en el tiempo de latencia y en la incidencia de los tumores. Se puede igualmente apreciar la similitud entre los resultados logrados en el tipo control y los datos en sus trabajos Berenblum y Shubik (Línea más gruesa).



CUADRO N° 4.-Representa el grupo de animales que recibieron parentales MCT y BAL.



FIGURA Nº 5.-Representa el grupo control de animales.

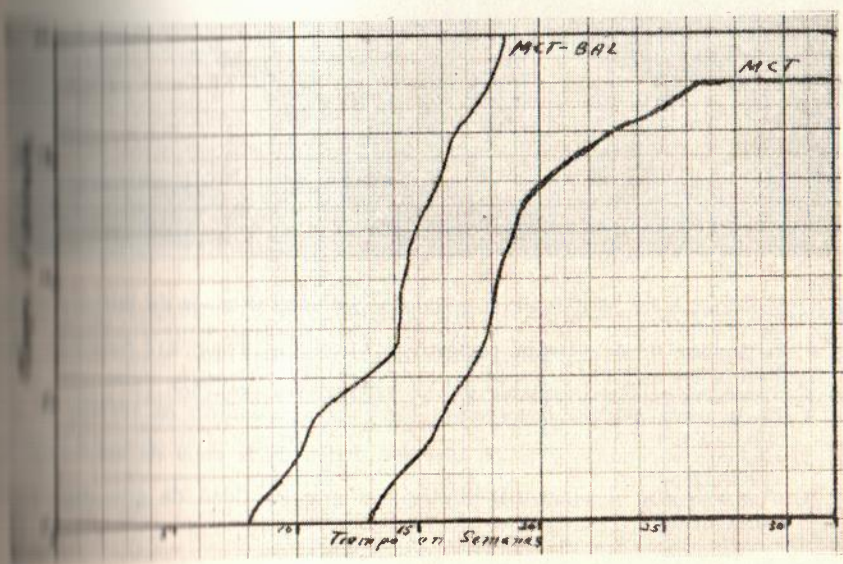
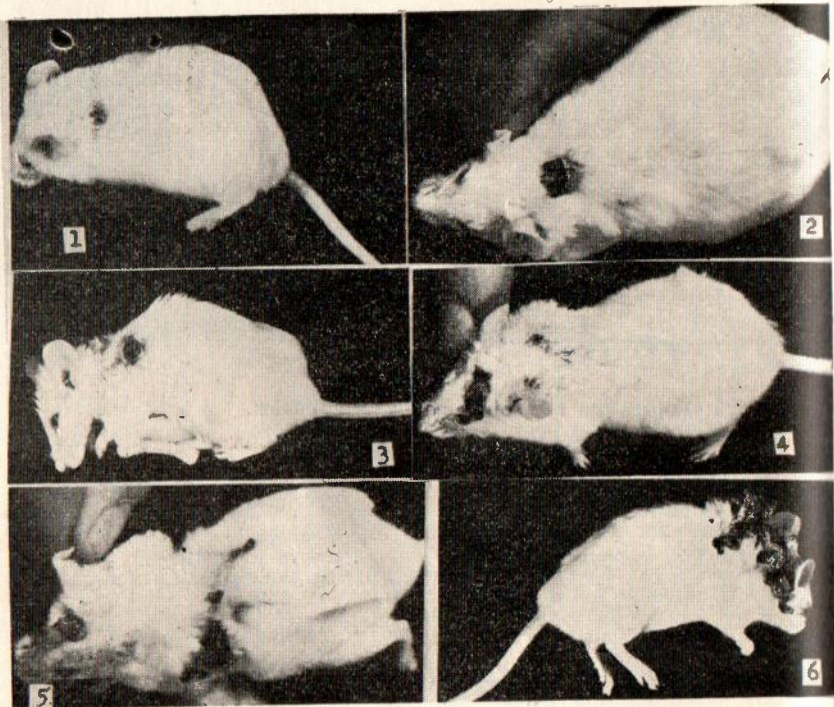
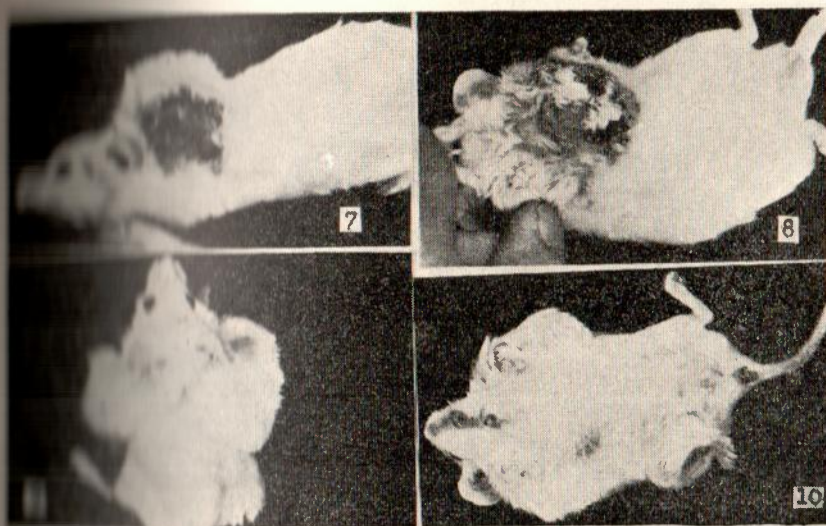


FIGURA Nº 6.-Cuadro comparativo de los períodos de latencia en la aparición de tumores entre los grupos A y B. Sin tener en cuenta los dos animales del grupo B que a las 40 semanas no habían presentado tumores palpables, la diferencia en el tiempo de inducción de los tumores fue aproximadamente 5 semanas entre los dos grupos. Como se puede ver los resultados obtenidos con el empleo parenteral del BAL son completamente opuestos a los logrados cuando se aplicó tópicamente.



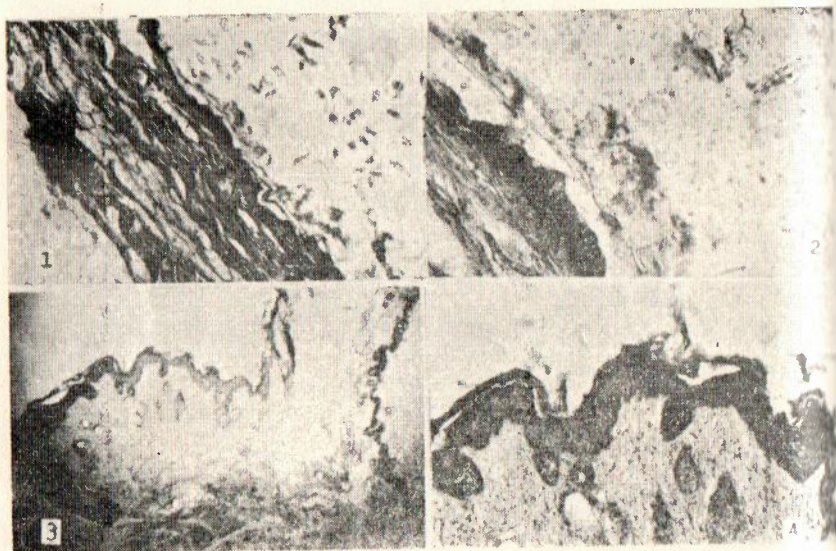
- Fig. 1. Papiloma a los 15 días de aparecido, 14 semanas después de iniciado el experimento.
- Fig. 2. La biopsia de este tumor demostró un papiloma escamoso. Apareció a las 9 semanas.
- Fig. 3. Tumoración ulcerovegetante de dos semanas de evolución.
- Fig. 4. En la parte anterior, tumoración pediculada, más atrás se aprecia un pequeño papiloma.
- Fig. 5. Lesiones vegetantes y lesión ulcerosa, rodeando la zona de aplicación del carcinógeno.
- Fig. 6. Tumoraciones vegetantes múltiples, con gran cantidad de queratina en la parte distal.



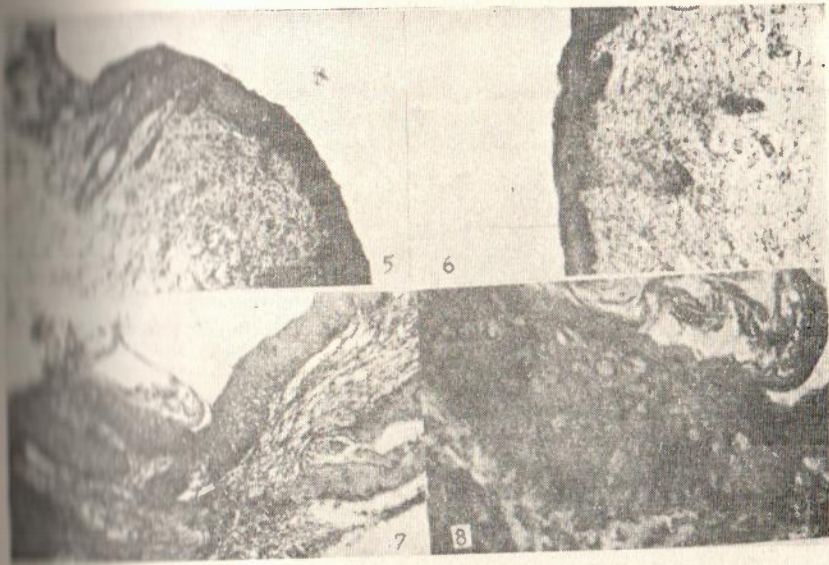
- Fig. 7. Uterización de un tumor vegetante que infiltró planos subyacentes. Tiempo de evolución 6 semanas.
- Fig. 8. Este tumor se originó en el dorso, propagándose hacia el eco axilar.
- Fig. 9. Sin lesión aparente en el lugar de aplicación del MCT, este animal presentó varias tumorecciones lobuladas colocadas en las partes laterales del cuerpo.
- Fig. 10. En mismo de la fig. 9.



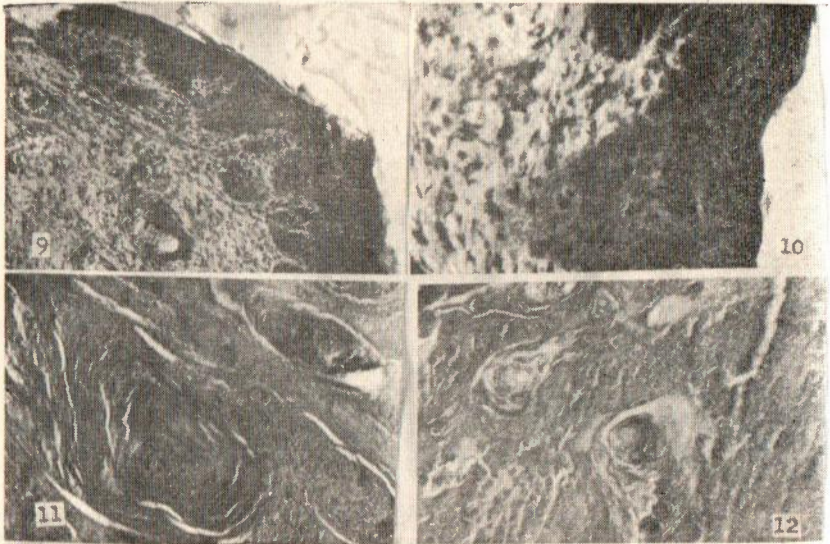
**MICROFOTOGRAFÍAS DE LOS CAMBIOS HISTOLÓGICOS EN LA PIEL DEL RATÓN SOMETIDA A LA ACCIÓN DEL METILCOLANTRENO**



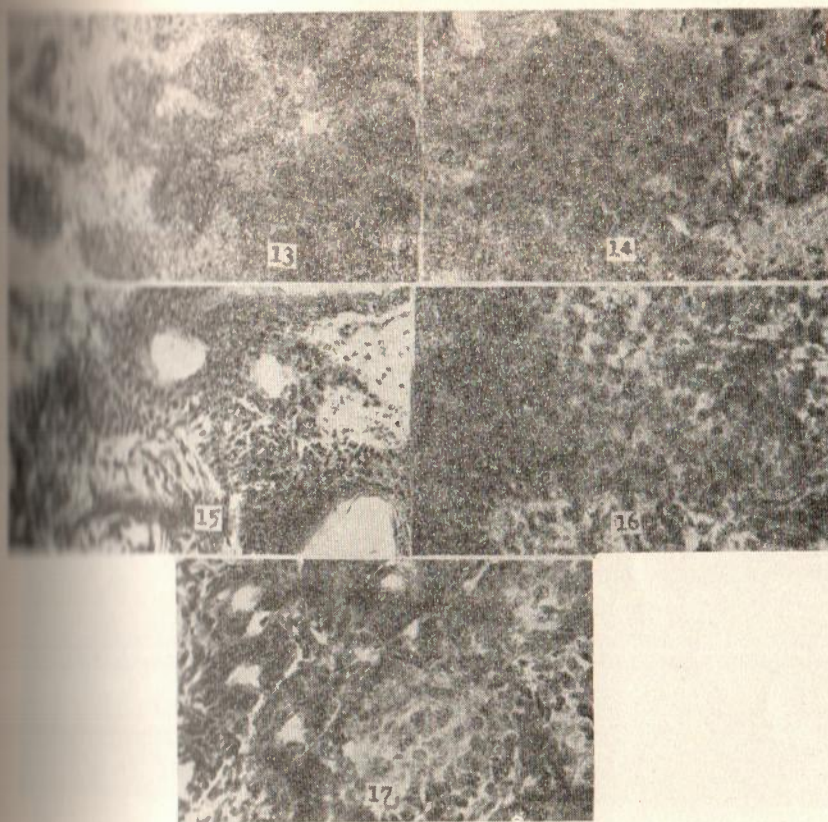
- Mf. 1 y 2. La piel normal del ratón está constituida por dos capas de células epiteliales, poco diferenciadas, como puede apreciarse en las microfotos 1 y 2.
- Mf. 3. Al lado derecho, epitelio normal. Al izquierdo se aprecia que se ha iniciado el aumento de las capas de la piel y la cornificación se acentúa.
- Mf. 4. El epitelio está engrosado y recuerda el de la piel humana. La basal está aún muy neta y las células de tamaño regular.



5. Las células epiteliales han aumentado en tamaño y número. El tejido conectivo sub-epitelial ha aumentado su celularidad. Los anexos aparecen igualmente con mayor número de células.
6. En la parte media, se aprecia que la basal se ha roto y las células epiteliales han iniciado la invasión del tejido conectivo. Las células de la basal aparecen irregulares.
7. A mayor aumento se pueden distinguir las diferentes capas que ha adquirido el epitelio: Basal, espinosa, granulosa y córnea. Al lado derecho se aprecia un globus córneo.
8. A este aumento se distingue muy bien el contorno neto de la basal y resalta sobre las demás capas, el estrato granuloso.

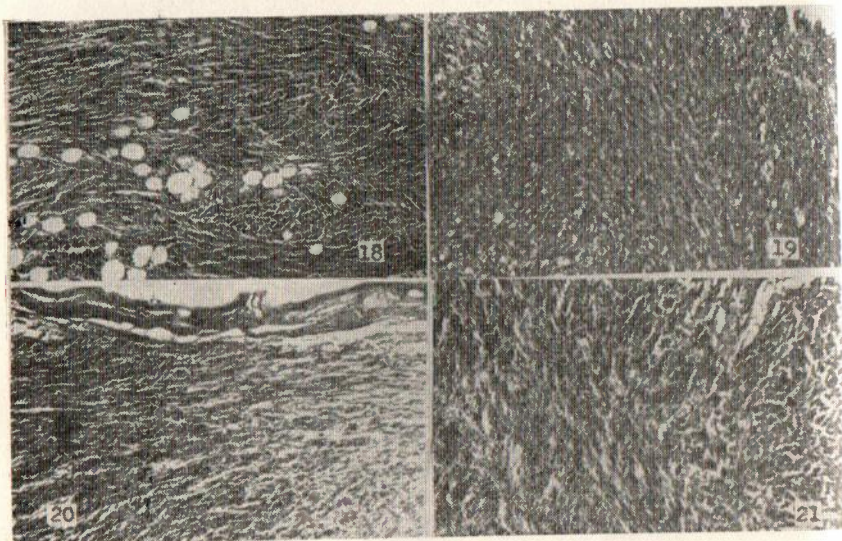


- Mf. 9. Se puede apreciar la transición de papiloma a carcinoma. Las células basales proliferan abundantemente y se dirigen al interior del tejido subdérmico, perdiéndose el neto contorno de la basal.
- Mf. 10. A mayor aumento, un aspecto de la placa anterior muestra la hiperpigmentación cromática, la irregularidad en el tamaño de las células y el proceso de invasión.
- Mf. 11. Nótese la gran cantidad de queratina acumulada en capas concéntricas.
- Mf. 12. Como en la preparación anterior se aprecia aquí la gran cantidad de núcleos de queratina entre un material necrótico amorfo.

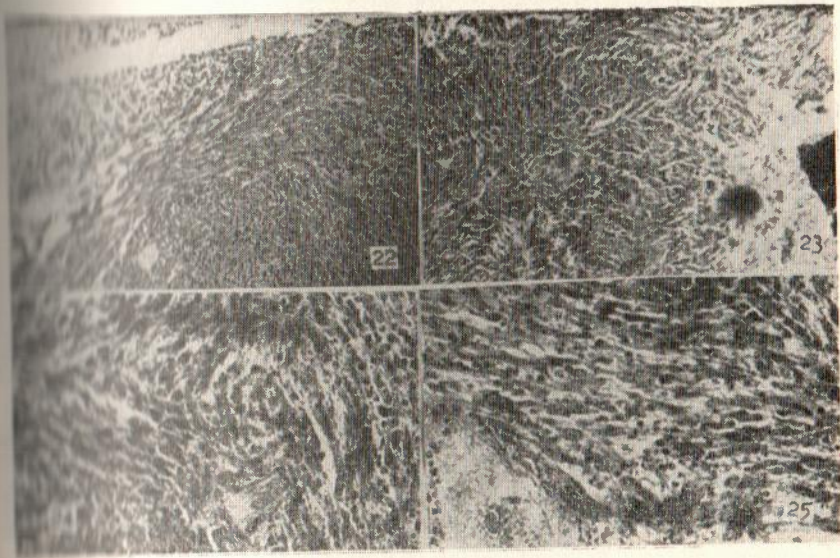


13. En una fase más avanzada los tejidos vecinos se ven invadidos por proliferaciones de células carcinomatosas.
14. En el núcleo de las células epiteliales, la cromatina pierde su estructura normal, colocándose en forma marginada sobre la membrana nuclear o dispersa en grumos.
15. En veces, a pesar del proceso invasor, las células epiteliales conservan una agrupación relativamente regular. No obstante se aprecia que la proliferación del epitelio es muy marcada.
16. La malignidad histológica del tumor se aprecia por la atipicidad de sus células. Aquí vemos un carcinoma casi indiferenciado que en algunas partes de la preparación podría considerarse como un sarcoma.
17. En esta preparación se aprecia la gran actividad proliferativa de las células epiteliales, adivinándose en varias partes imágenes de mitosis. Además marcada pigmentación y múltiples monstruosidades celulares.

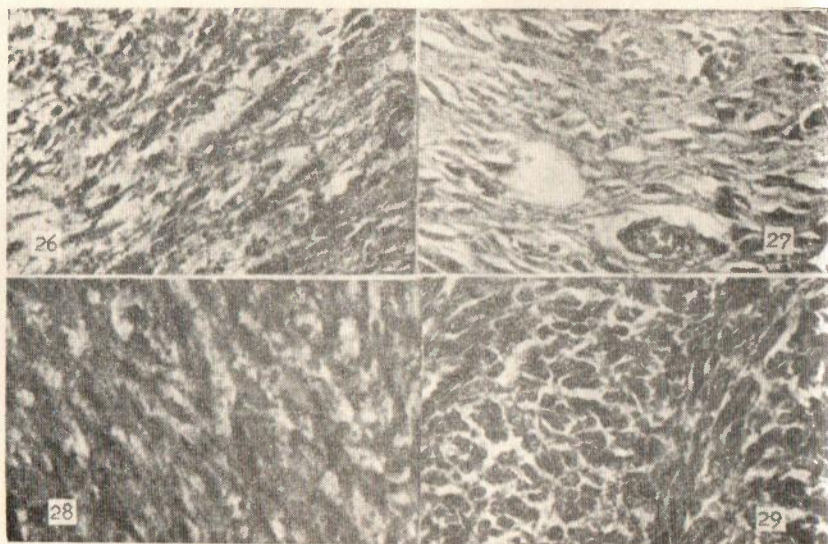
VARIOS ASPECTOS HISTOLOGICOS DE LOS TUMORES INDUCIDOS  
CON EL METILCOLANTRENO APLICADO POR VIA PARENTERAL



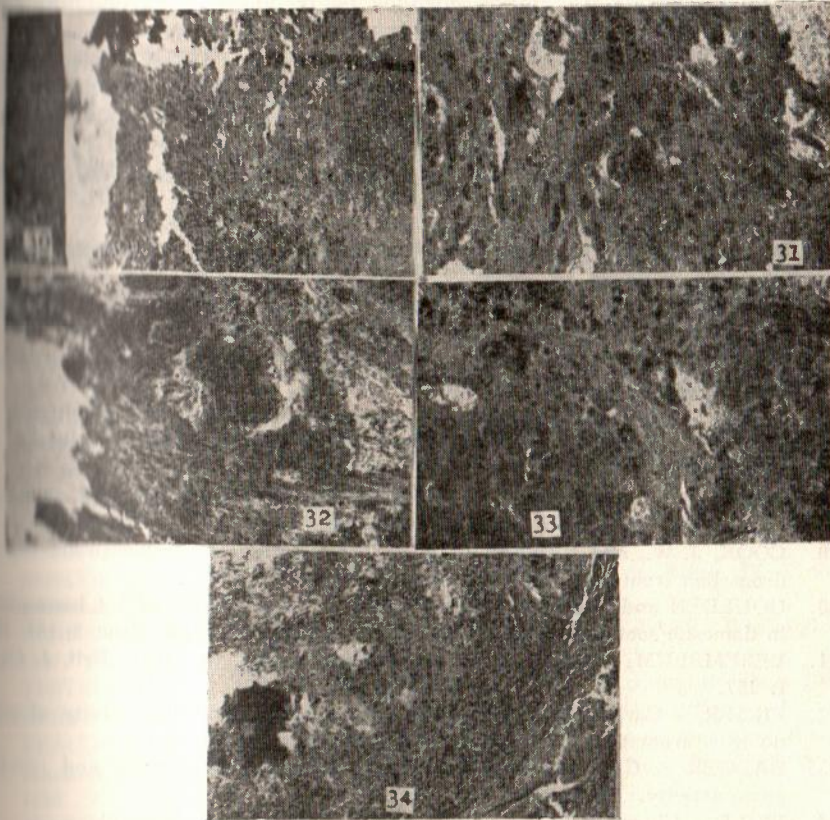
- Mf. 18. Fibrosarcoma. Las células malignas están dispuestas en cordones y son fusiformes.  
 Mf. 19. Aspecto de otro sarcoma de células menos alargadas que el anterior. Gran inflamación.  
 Mf. 20. Sarcoma que ha rechazado la dermis que se encuentra reducida casi al solo epitelio.  
 Mf. 21. Sarcoma de gran malignidad, con células muy indiferenciadas.



22. 22. Sarcoma infectado secundariamente por ulceración hacia la piel.  
 23. 23. Otro sarcoma poco diferenciado, con gran infiltración leucocitaria.  
 24. 24. Sarcoma indiferenciado. Los núcleos de las células aparecen intensamente pigmentados.  
 25. 25. Múltiples monstruosidades celulares y diferencia de tamaños en las mismas.



- Mf. 26. La cromatina se presenta en acúmulos muy cromáticos y los núcleos son alargados.
- Mf. 27. Células sarcomatosas vistas a mayor aumento, totalmente atípicas.
- Mf. 28. Macroscópicamente este tumor era de 2 ctm. de D. y en el centro tenía material caseoso.
- Mf. 29. Gran infiltración linfocitaria alrededor de las células malignas.



- Mf. 30. Tumor indiferenciado de aspecto carcinomatoso. Gran irregularidad en el tamaño de las células.
- Mf. 31. El tumor anterior a mayor aumento. Núcleos redondeados y alargados muy pigmentados.
- Mf. 32. Carcinoma de gran malignidad histológica y muy invasor.
- Mf. 33. Invasión de células carcinomatosas con cromatina en grumos dispersa en el núcleo.
- Mf. 34. Carcinoma de gran malignidad histológica. Infectado secundariamente.



La hiperqueratosis aumenta entonces, presentando áreas en las cuales no es posible apreciar ningún elemento celular.

Al avanzar el proceso, las células malignas infiltran todos los tejidos, en forma irregular y las monstruosidades celulares se manifiestan más típicamente, haciéndose en ocasiones tan indiferenciadas que es difícil determinar el origen.

La presencia de globos córneos es frecuente, apareciendo éstos rodeados de células carcinomatosas.

#### BIBLIOGRAFIA

1. HADDOW ALEXANDER, M. D. - Química de los compuestos carcinógenos. 1947. Bol. Med. Brit. 4: 962.
2. BOYD. - Text-Book of Pathology 1949, 5ª ed., pág. 264.
3. PASSEY, LEESE and KNOX. - Spiroptera cancer and diet deficiency. J. Path. and Bact. 40: 198, 1935.
4. YAMAGIWA, K., and ICHIKAWA, K. - Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. 1918. J. Cancer Research 3: 1.
5. YAMAGIWA, K. - Zur histo-u Pathogenese des Megencarcinoma. Tokyo, 1905, Nisshin-Igaku, Vol. III Nº 4.
6. CAZIN. - Des origens et des modes de transmission du cancer. París 1894.
7. BAYON. - Epithelial proliferation induced by the injection of gasworks tar. Lancet 2: 1579, 1912.
8. HIEGER, I. - The spectra of cancer-producing tars and oils and of related substances. Biochem. J. 1930. 24: 505.
9. COOK, J. W., and HEWETT, C. L. - The isolation of a cancerproducing hydrocarbon from coal tar. 1933. J. Chem. Soc. pág. 398.
10. GOULDEN and TIPLER. - Experiments on identification of 3:4 benzopirene in domestic soot by means of fluorescence spectrum. Brit. J. Canc. 3: 157, 1949.
11. BEREMBLUM. - Carcinogenic constituents of coal. tar. 1947. Brit. J. Canc. I: 157.
12. FIESER. - Carcinogenic activity structures and chemical reactivity of polynuclear aromatic hydrocarbons. 1938. Am. J. Can. 34: 37-124.
13. BADGER. - Carcinogenic hydrocarbons; chemical constitution and carcinogenic activity. 1948. Bri. J. Can. II: 309.
14. WOLF. - Chemical Induction of Cancer. - Londres 1952 pág. 21.
15. WOLF. - Chemical Induction of Cancer. - Londres 1952 pág. 27.
16. Idem. pág. 134.
17. COOK. - Chemistry and biological properties of carcinogenic substances. Ergeb. d. Vitamin u. hormonforschung. 2: 231, 1939.
18. ROFFO. - Esteroides y Cáncer. - Buenos Aires, 1942.
19. BERGMAN, STAVELY, STRONG and SMITH. - Studies on hypothetical carcinogenity of irradiated sterols: effects of irradiated sterol on skin of mice. 1940. Am. J. C. 38: 81.
20. BAUMAN and RUSH. - Effecto of diet on tumors induced by ultraviolet light. 1939. Am. J. Canc. 35: 213.

31. COWDRY. - Epidermal carcinogenesis. *Advances in Canc. Research* Vol. pág. 64. New York 1953.
32. SIMPSON and CRAMER. - Fluorescence studies of carcinogenesis in skin. *Can. Res.* 1943. Pág. 362.
33. GREENSTEIN and HADDOW. *Advances in Canc. Rese.* 1953. Vol. I, pág. 112.
34. COOPER and RELLER. - Mitotic frequency in MCT epidermal carcinoma in mice. 1942. *J. Nat. Can. Int.* 2: 335-344.
35. RELLER and COOPER. - Mitotic incidence in first forty-eight hours of methylcholanthrene epidermal carcinogenesis. *Canc. Rese.* 4: 236-239, 1944.
36. BELSHOWSKY, F. - The carcinogenic action of 2-acetyl-aminofluorene and related compounds. *Brit. M. Bull.* 1947. 4: 382.
37. COWDRY and SUNTZEFF. - Influence of age on epidermal carcinogenesis induced by methylcholanthrene in mice. *Yale J. of Broch and Medical.* 17: 47-59, 1944.
38. GOTTINI and MAZZONE. - Effects of 3-4 benzopyrene on human skin. 1939. *Am. J. Can.* 37: 186.
39. BULLOUGH. - Cyclical changes in the skin of the mouse during the oestrus cycle. *J. Endocrinol.* 3: 280-87, 1942.
40. LEATHEM. - Influence of sex on 2 acetylaminofluorene-induced liver tumors in rats and mice. 1951. *Can. Res.* 11:266.
41. RUMSFELD, MILLER and BAUMANN. - A sex difference in the development of liver tumor in rats-fed 3 mety 14-dimetyllaminobenzene. 1951. *Can. Res.* 11: 814-819.
42. STRONG, L. C. - Genetic analysis of induction of tumors by methylcholanthrene IX. Induced and espontaneous adenocarcinoma of the stomach in mice. 1945. *J. Nat. Canc. Inst.* 5:339-362.
43. DEMEREC, M. - Mutations induced by carcinogens. *Brit. J. Cancer.* 1948. 3: 114-117.
44. BOSCOE B. - Jackson Memorial Laboratory, Bar. Harbor. Mine. U. S. A. Comunicación especial.
45. FENNENBAUM. - Aproxches to tumor chemotherapy, AAAS, Washington 1947. Pág. 96.
46. FOSTER GRANT. - The Challenge of Cancer. 1950. Washington. Pag. 105.
47. BERENBLUM. - Cocarcinogenesis. 1947. *Bol. Med. Brit.* 4: 364.
48. PEACOCK and BECK. - Rate of absorpction of carcinogens and local tissue reaction as factors influencing carcinogenesis. *Brit. J. Exp. Path.* 19: 315. 1938.
49. MOTTRAM. - 1944. *J. Path. Bact.* Vol. 56: 181.
50. KLEIN. - Efecto of croton oil on inductions of tumors by 1-2 benzanthraene, dexosychoic acid, or low dosis of MCT in mice. 1952. *J. N. C. I.* Vol. 13: 333.
51. CRABTREE. - Anticarcinogenesis. *Bol. Med. Brit.* 1947. 4: 367.
52. FISER and NEWMAN. - Methylcholantrene from colic acid. 1935. *J. Americ. Chem. Society.* 57: 961.
53. WILAND and SCHLICHTING. - Uber der vargang der Wassorabspaltung unter Bildung neuetrader substanzen *Zeit. Physiol. Chem.* 150: 267, 1925.
54. FERNANDEZ, O. - *Bioquímica del Cáncer.* Madrid 1942, pág. 20.
55. HOWARD, B., ANDERVONT and THELMA B. DUNN. - Responses of

- strain DBAf/2 mice, without the mammary tumor agent, to oral administrations of Methylcholantrene.
46. SHAY, H., AEGERTER, GRIENSTEIN and KOMOROV. Development of adenocarcinoma of the breast in the wister rat folling gastric intillation of MCT. *J. N. C. I.* 10: 255. 1949.
  47. SHAY, HARRIS and GRUENTAIN. - Influence of sex hormones ont he incidence and form of tumors produced in male or female rats by gastric instillation of Methylcholantrene.
  48. BEATSON. - On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. *Lancet* 2: 162, 1896.
  49. LATHROP and LOEB, L. - Further investigations on the origin of tumors in mice. On the part played by internal secretions in the spontaneous development of tumors. *J. Can. Rece.* 1: 1-19. 1936.
  50. CORI, C. F. - The influence of ovariectomy on the spontaneous occurrence of mammary carcinomas in mice. 1927. *J. Expr. Med.* 45: 983.
  51. Murray, W. S. - Ovarian secretion and tumor incidence. *J. Canc. Res.* 12: 18-25. 1928.
  52. MURRAY, W. S. - Proceeding of the twenty-third anual meeting of the American Association for Cancer Research. *J. Can. Rese.* 14: 526. 1930.
  53. DE JONGH, S. E. and KORTEWEG, R. - Der Einfluss von Ovar-implantation auf die Genitalien der kastrierten männlichen Maus. *Acta Brev. Neerland* 5:126. 1935.
  54. ATHIAS, M., and FURTADO DIAS. - Lésions testiculaires chez de souris atteintes d'adénocrinome spontané de la glande mammaire. *Arq. Pathol.* 13: 381. 1941.
  55. ATHIAS, M. - Lésions testiculaires chez des souris non cáncereuses, appartenant a une lignée tres sujete au cancer de la glande mammaire. *Arq. Pathol.* 17: 397. 1945.
  56. TAYLOR and COL. - Effecto of surgical Adisson's desease on advanced carcinoma of the breast and prostate. *Cancer.* Vol. 6: 997. 1953.
  57. ROBERTSON, and COL. - Effect of the hypophysectomy on carcinogenesis. *Canc. Rese.* 14: 549.
  58. LACASSAGNE. - Apparition de cancer de la mamelle chez la souris male, soumis a des injections de folliculine. *Compt. rend. Acad. d. sc.* 195: 630. 1932.
  59. GARDNER, SMITH and STRONG. - An observation of primary tumors of the pituitary, ovaries, and mammary glands in the mouse. *Am. J. Can.* 26: 541. 1936.
  60. LACASSAGNE. - Hormones estrogènes at adenocarcinoma de la souris. *A. C. R. Soc. Biol. Paris* 122: 183, 1936.
  61. GARDNER, SMITH, ALLEN, STRONG. - Experimental production of malignant growths in mice by estrogenic chemicals. *J. Amer. Med. Ass.* 107: 656, 1936.
  62. BONSER, G. M. - Malignan tumors of the interstitial cells of the testis in Strong. A mice treted with triphenyl-ethylene. *J. Path. & Bact.* 54: 149. 1943.
  63. LACASSAGNE. - A comparative study of the carcinogenic action of certain oestrogenic hormones. *Am. J. Cancer.* 28: 735. 1936.

21. NELSON, W. O. - The induction of mammary carcinoma in the rat. *Yale J. Biol. & Med.* 17: 217, 1944.
22. ALLEN, E., and GARDNER. - Cancer of the cervix of the uterus in hybrid mice following long continued administration of estrogen. *Canc. Res.* 1: 359, 1941.
23. GREEN, M. J. - The occurrence of benign and malignant mammary lesions in rats treated with crystalline estrogen. *Canc. Res.* 2: 632, 1942.
24. MILLER and PYBUS. - The effects of oestrone on mice of three inbred strains, with special reference to the mammary glands. *J. Path. & Bact.* 44: 185, 1942.
25. HOOKER, GARDNER and PFEIFFER. - Testicular tumors in mice receiving estrogens. *J.A.M.A.* 115: 443, 1940.
26. HOOKER and PFEIFFER. - The morphology and development of tumors in mice of the A strain receiving estrogens. *Can. Res.* 2: 759, 1942.
27. BONNER, G. M. - Malignant tumors of the interstitial cells of the testis in Strong A mice treated with triphenyl-ethylene. *J. Path. and Bact.* 54: 149, 1942 (idem, 62).
28. GARDNER, SMITH, STRONG and ALLEN. - Development of sarcoma in male mice receiving estrogenic hormones. *Arch. Path.* 21: 504, 1936.
29. McEVEN, C.S. - Occurrence of cancer in rats treated with estrone. *Am. J. Cancer*, 34: 184, 1938.
30. BURROWS, H. - *Biological Actions of Sex Hormones* (ed. 2). Cambridge, The University Press, 1949.
31. COOK, DODDS, HEWETT and LAWSON. - Estrogenic activity of some condensed-ring compounds in relation to their biological activities. *Proc. Roy. Soc. B.* 114: 272, 1934.
32. KIRSCHBAUM and BITTNER. - Induction of mammary cancer with methylcholantrene: histogenesis of induced neoplasma. *Canc. Res.* 6: 354, 1946.
33. PYBUS and MILLER. - A sex difference in the incidence of bone tumours in mice. *Am. J. Cancer* 34: 248, 1938.
34. LACASSAGNE, A. & NYKA, W. - Difference de reaction de phytophyse a l'administration prolongue de substances estrogenes, dans diverses lignees selectionnees de souris. *C. R. Soc. Biol. Paris.* 126: 1112, 1937.
35. GARDNER, W. U. & STRONG, L. C. - Strain limited development of tumors of pituitary gland in mice receiving estrogens. *Yale J. Biol. Med.* 14: 543, 1940.
36. BURROWS, H., COOK, ROE and WARREN. - Isolation of Androstadiene-17-one from the urine of a man with a malignant tumour of the adrenal cortex. *Biochem J.* 31: 950, 1937.
37. HOMBUTGER and FISHMAN. - *Physiopathology of Cancer*. New York 1953, pag. 447.
38. KLEINEMBERG, NEUFACH and SHABAD. - Further study of blastomogenic substances in human body. *Canc. Res.* 1: 853, 1941.
39. MENKE, J. F. - Further experiments on extraction of carcinogenic factor from human cancerous tissues. *Canc. Res.* 2: 786, 1942.
40. Des Ligneris, M. J. A. - Production of benign and malignant skin tumours in mice painted with Bontu liver extracts. *Am. J. Cancer.* 39: 489, 1940.

84. HIEGER. - Examination of human tissue for carcinogenic factors. *Am. J. Cancer* 39: 496. 1940.
85. WOLF. - Chemical Induction of Cancer. Londres 1952.
86. WEIGERT and MOTTRAM. - The biochemistry of bezpyrene: II The course of metabolism and the chemical nature of the metabolites. *Canc. Res.* 6: 109, 1946.
87. FIESER. - Production of cancer by polynuclear hydrocarbons. Univ. of Pennsylvania, Philadelphia. 1941.
88. WOOD and FIESER. - Sulfhydryl and cysteine derivates of 1-2 benzanthracene, 10 methyl-1-2 benzanthracene and 3:4 benzapyrene. *J. Am. Chem. Soc.* 62: 2674, 1940.
89. MILLER, E. C. - Studies on the formation of pretein-bound derivates of 3:4 benzpyrene in the epidermal fraction of mouse skin. *Cancer Reser.* 11: 110, 1951.
90. GREENTEIN and HADDOW. - Advances in cancer Research. Vol. II, New York 1954.
91. HEIDELBERGER and WEISS. - The distribution of radioactivity in mice following administration of 3:4 benzpyrene, and dibenzantracene. *Canc. Res.* 11: 885, 1951.
92. CRABTREE. - Ver ref. N° 41.
93. FUHS and LINTZ. - La signification diagnostique de la réaction du bleu de méthylèdens l'urine, spécialement envisagée au point de veud de la malignité. Repport préliminaire. *Néoplasmes* 2: 62, 1923.
94. STUCKERT. - La reacción de Roffo: Su importancia diagnóstica en la clínica del cáncer: Resultados obtenidos en 9005 reacciones. *Bol. Inst. de med. esper. para el stud. y tra. del cáncer.* 18: 1141, 1941.
95. SALOMON and SAXL. - Eine Schwefelreaktion im harne krebbsgkrankter. *Wien. Klin. Wchnschr.* 24: 449. 1911.
96. CRABTREE. - Influence of bromobenzene on the induction of skin tumors by 3:4 bezpyrene. *Canc. Rese.* 4: 688, 1944.
97. CARRUTHERS, C. - Influence of heptaldeyde on carcinogenic action of methylcholantrene. *Arch. Path.* 30: 1184. 1940.
98. CRABTREE. - Influence of inartured dibasic acids on in induction of skin tumors by chemical carcinogens. *Canc. Rese.* Vol. 5: 436, 1945.
99. CRABTREE, H. G. - Retardation of the rate of tumours induction by substances wich inhibit glycolysis. *J. Path. Bact.* 51: 303, 1940.
100. CRABTREE, H. G. - Retardation of the rate of tumours induction by hydrolyzing chlor-compounds. *Canc. Rese.* 1: 39, 1941.
101. LACASSAGNE, BUU-HOI & RUDALI. - Inhibition of the carcinogenic action produced by weakly carcinogenic hydrocarbons on a higly active carcinogenic hydrocarbons. *Brit. J. Exp. Path.* 26: 5, 1945.
102. CRABTREE. - Some effects of thiol-compound on tumor induction by carcinogenic hydrocarbons. *Brit. J. Cancer.* 2: 281. 1948.
103. SOLLMAN. - Farmocología. 1949, pág. 1176.
104. GOODMAN and GILMAN. - The Pharmacological Basil of Therapeutics. Ref. de catálogo N° 4383 - Ffisher Scientific Co. Copia de 1946.
106. CRAMER. - The early Stages of Carniogenesis by 20-Methylcholantreno in the skin of the mouse. *J. N. C. I.* 2: 369. 1942.

- 107 STEWARD HAROLD. - Experimental Cutaneous Carcinoma. Physiopatology of Cancer, New York 1935, pág. 63.
- 108 CORDRY. - Epidermal Carcinogenesis. Advances in Cancer Research. New York 1953, Vol. I, pág. 70.
- 109 COOPER and RELLER. - Mitotic frequency in methylcolanthrene epidermal carcinogenesis in mice. J. Nat. Canc. Inst. 2: 335, 1942.
- 110 PULLINGER. - The first effects on mouse skin of some polycyclic hydrocarbons. J. Path. Bact. 50: 463, 1940.
- 111 COWDRY and PALETTA. - Changes in cellular, nuclear and nucleolar sizes during methylcolanthrene epidermal carcinogenesis. J. Nat. Canc. Inst. 1: 745, 1941.
- 112 BERENBLUM and SHUBIK. - Role of croton oil applications associated with simple painting of carcinogen in tumour induction of mouse's skin. Brit. J. of Canc. 1: 379, 1947.
- 113 HAAGENSEN and KREHBIEL. - The morfology of the sarcomas produced by 1,2,5,6-dibenzantracene. Am. J. Canc. 26: 368. 1936.
- 114 MURRAY and STOUT. - Distinctive characteristics of the sympthaticoblastoma cultivated in vivo. Am. J. Path. 23: 429. 1947.
- 115 HAAGENSEN and KREHBIEL. - Liposarcoma produced by 1,2-Benzpyrene. Am. J. Canc. 27: 474. 1936.
- 116 STEWART HAROLD. - Tumors induced by subcutaneously injected carcinogens. Physiopatol. of Cancer, New York, 1953. Cap. II, pág. 48.
- 117 BERENBLUM and KANDEL. - Production of tumours in fowl with colloidal solution of 1:2:5:6 de benzantracene. Brit. J. Exp. Path. 15: 366, 1934.
- 118 CHALMERS. - Biochem J. 28: 1214, 1934. Role of the debenzantracene in production of fowl tumors.
- 119 CHALMERS and PEACOCK. - Further evidence regarding elimination of certain polycyclic hydrocarbons from animal body. Bioch. J. 30: 1242, 1936.
- 120 GREENSTEIN and HADDOW. - Advances in Cancer Research. Vol. I. 1953, pág. 86. (Colab. del Dr. Carruthers).
- 121 RUSSEL J. BARNETT. - The histochemical distribution of the protein-bound sulfhydryl groups. J. N. C. I. 13: 905.
- 122 GILLMAN, ALLEN, PHILLIPS and ST. JOHN. - The treatment of acute systemic mercury poisoning in experimental animal with BAL, Thiosorbitol or BAL glucoside. J. Cl. Investigation, 25: 549, 1946.
- 123 GILLMAN, PHILIOS and AL. - The treatment of acute cadmium intoxication in rabbits with BAL and oder mercaptans. J. Pharcol. and Exp. Therap. 1946. Pág. 86, suppl. 85-101.
- 124 PETERS and STOCKEN. - Preparation and pharmacological properties of morpharalde-BAL compound. Bioch. J. 41: 53, 1947.
- 125 GOODMAN and GILMAN. - The parmacological Basis of Therapeutic. seg. ed. New York, 1955.

# ULCERA PEPTICA INCOMPLICADA

## MODELO DE TRATAMIENTO MEDICO

*Conferencia a los alumnos de Medicina Interna.*

DR. IGNACIO VELEZ ESCOBAR  
Académico de Número

El tratamiento de la úlcera péptica exige ante todo un diagnóstico correcto, completo y oportuno. La precocidad en el diagnóstico es quizás el factor más importante en el éxito del tratamiento médico, y esto es razonablemente posible, ya que los síntomas clínicos en la mayoría de los casos son bastante típicos.

El diagnóstico completo exige historia clínica completa, examen físico completo, estudios radiológicos de estómago y duodeno, examen fraccionado de jugo gástrico, exámenes de laboratorio complementarios tales como de materia fecal, <sup>de</sup> orina, hemogramas, etc.

Debe diagnosticarse toda otra lesión o afección concomitante, por lo que es preciso hacer con relativa frecuencia colecistografía, sigmoidoscopias, exámenes ginecológicos, de órganos de los sentidos, etc., ya que deben tratarse todas las afecciones que se encuentren.

En el tratamiento de la úlcera péptica es indispensable establecer una saludable relación entre médico y paciente, y para su éxito esta relación es urgente. Siendo la úlcera péptica una enfermedad muy probablemente de causa emocional, es necesario que el médico disponga del tiempo y la preparación necesaria para indagar las causas íntimas, los problemas emocionales y dificultades que afligen al paciente. Es sabida hasta el extremo la exigencia de todas las Asociaciones Médicas en el sentido de exigir que deba darse a los pacientes el derecho a elegir libremente el médico que ha de tratarlos, y el de darles a los Médicos el derecho a seleccionar sus pacientes.

Es preciso recordar además que la úlcera péptica es una enfermedad que tiene su evolución característica de remisiones espontáneas y períodos de crisis de actividad, y que los pacientes deben ser instruidos acerca de la cronicidad de su lesión, y de que una remisión es muy distinto de una curación. Es muy común la tendencia a seguir cuidadosamente las instrucciones médicas en los períodos de dolores, para olvidar rápidamente toda clase de indicaciones cuando viene el período de "Calma", lo cual trae como consecuencia crisis más frecuentes e intensas.

Los tratamientos deben individualizarse, y a cada paciente deben darse sus instrucciones precisas en relación con la medicación, etc., de un modo individual y no en "circulares".

En el tratamiento de las úlceras gástricas debe tenerse siempre en cuenta la posibilidad de lesión maligna, y por ello los controles clínicos, radiográficos, etc., deben ser más cuidadosamente seguidos.

A continuación damos un "modelo" de tratamiento médico para la úlcera péptica complicada, que como se dijo antes, debe individualizarse:

Es necesario suprimir completa y radicalmente toda clase de tabaco, pues no debe fumar ni un solo cigarrillo nunca en su vida.

Suprime por completo toda clase de bebidas alcohólicas. Esta orden se cumplirá estrictamente, salvo indicaciones en contrario.

Es preciso evitar en lo posible angustias, molestias, preocupaciones, disgustos, etc., y se necesita un fuerte esfuerzo de voluntad para estar contento, tranquilo, amañado, alegre, etc.

Este tratamiento médico es muy preferible hacerlo dejando por completo el trabajo y toda clase de ocupaciones, por un período un mes, y en caso de tener dificultades o molestias familiares, debe hacerse en una clínica o en otro lugar apropiado.

### REGIMEN Nº 1

*(Solo o de  
dosereceto, completo -  
en crema  
arab.  
según el  
ca)*

Acostado todo el día. Sólo puede levantarse al sanitario.

Empezando a las 7 de la mañana para terminar a las 10 de la noche, tomará cada hora y por reloj, es decir, a las 7-8-9-10 etc. un vaso de leche (con un % de crema añadida), de 4 onzas medidas, ligeramente tibia. Es decir, tomará 16 vasos de leche en el día.

No toma, ve, ni huele ninguna otra clase de alimentos. No fuma y nadie debe fumar en su presencia.

Puede leer, oír radio, estudiar, jugar cartas, etc. Puede bañarse.

Caso de tener dolor nocturno, fuerte o constante, se tendrá un baño con la mezcla de leche-crema, y se pone un despertador una media hora antes de la hora acostumbrada del dolor, y se tomará una nueva dosis de la ~~mezcla de leche-crema~~. Toma agua a voluntad.

*Remedios así:* Dosis variables de acuerdo con el resultado del examen de jugo gástrico, estado emocional, etc.

Una cucharada de sopa de un preparado de hidróxido de aluminio coloidal (droxacol, pepsamar, gelusil, hidróxido de aluminio, etc., cada dos horas a las medias pares, es decir, 8½, 10½, 12½, 2½, 4½, 6½, 8½ y 10½. En otras palabras, unas 8-9 dosis por día.



los anticolinérgicos de síntesis, por vía parenteral.

Una cucharadita dulcera del polvo prescrito, cada dos (2) horas a las medias impares, es decir, de 7½ a. m. a las 9½ p. m.

Tanto el hidróxido de aluminio como el polvo, tomados con agua. La fórmula de este polvo, es "en modelo" la siguiente:

|                                   |        |
|-----------------------------------|--------|
| Extracto de belladona . . . . .   | a. a.  |
| Fenobarbital . . . . .            | 1.50   |
| Carbonato de calcio . . . . .     | a. a.  |
| Trisilicato de magnesia . . . . . | 150, r |

Para mejorarle el sabor se le añaden unas 2 o 3 gotas de menta. Si el enfermo es constipado, o si el hidróxido de aluminio produce constipación, se le añade al polvo óxido de magnesia, unos 30-50 gr. según sea necesario.

Si el estado emocional del paciente no logra dominarse con esta dosis de fenobarbital, puede aumentarse hasta la dosis necesaria. En los casos en que sea preciso tomar leche a la media noche, se dará junto con un alcalino.

Este régimen se sostiene por 10 días, al cabo de los cuales:

#### REGIMEN N° 2

El paciente puede levantarse de 9 a las 12 m. y de 3 a 6 p. m. Por lo demás, continúa en cama. Se levanta en su casa, o sale un rato en carro, o a caminar.

Continúa con su misma leche cada hora como hasta hoy, y los mismos medicamentos, a iguales horas y dosis.

Además de la leche, y junto con ella, toma también:

a) Unas 4-5 porciones de gelatina negra de pata o gelatina preparada (tipo Royal).

b) Unas 4-6 galletas de soda al día.

c) Unas 3 porciones de maicena.

d) Unos 2-3 merengues y otros tantos bizcochuelos.

e) Puede cambiársele el sabor a la leche, añadiéndole claro de mazamorra, maicena, avena o leche malteada: unas 2 veces de c/u, al día.

f) Una sopa en forma de colada, o crema, sin aliños ni grasas, con sal a voluntad, a la hora del almuerzo y de la comida. De cualquier cosa, menos de crema de tomate o cebolla.

Se estudia la necesidad de continuar con la medicación nocturna.

Este Régimen N° 2, se sostiene por otros 10 días, al cabo de los cuales,

### REGIMEN N° 3

Puede levantarse de 8 a 12 m. y de 2 a 6 p. m., pero continúa en trabajar.

Medicación igual. En algunos casos es preciso dar suplementos vitamínicos o modificar la medicación si se ha desarrollado alguna reacción.

Dieta alimenticia, así:

7 a. m. *Desayuno*: Un vaso de jugo de naranja, al cual se le agregan dos claras de huevo, un poco de maicena cruda y azúcar a voluntad. Todo se mezcla suavemente sin batir.

Una porción de avena, maicena, "Corn Flakes", cebada u otro cereal semejante, con azúcar y leche.

Un vaso de leche con galletas, mermelada de frutas -no muy agria.

12 m. *Almuerzo*. 7 p. m. *Comida*:

Un sorbete de frutas hecho con leche, o bien papaya, bananos.

Una sopa en forma de colada o crema, sin aliños ni grasas, con sal a voluntad; o una sopa de arroz, papas, pastas alimenticias, plátano maduro, etc.

Un huevo tibio blandito.

Una porción de arroz cocido, pastas alimenticias en leche, papas cocidas, hervidas o en puré; plátano maduro asado o cocido, Cualquier vegetal en forma de puré, Caldo de frisoles, migajas de arepa,

Un vaso de leche con gelatinas, galletas, maicena, merengues, bizcochuelos, natilla, manjar blanco.

*Durante el día*: Puede suprimirse la leche que correspondería a una hora después de estas tres (3) alimentaciones. Por lo demás continúa con su leche cada hora como hasta hoy, acompañada de algunos de los alimentos autorizados anteriormente.

Bestiene esta dieta, por unos 20-25 días, es decir, hasta completar un total de seis (6) semanas.

Si se trata de úlcera gástrica, es preciso hacer control radiográfico al completar las tres (3) primeras semanas de tratamiento, y muy posiblemente también, al completar las seis (6) semanas. Si se trata de úlcera duodenal, y especialmente si en el estudio previo se ha demostrado nicho o cráter, o signos francos de actividad, el control radiográfico debe hacerse al completar estas seis (6) semanas de tratamiento.

### REGIMEN N° 4

El paciente puede reasumir sus ocupaciones habituales si hay mejoría clínica, sintomática y radiológica. De no haberse obtenido éstas,

es preciso reevaluar el diagnóstico y el tratamiento hechos, y debe considerarse la necesidad de intervención.

Continúa sin fumar y sin tomar alcohol. Se acuesta temprano, se levanta lo más tarde posible, y si lo puede hacer, es conveniente un rato (30-40 minutos) de siesta después del almuerzo.

Es preciso ahora, tener cuidado especial en evitar disgustos, molestias, etc.

Tomará alimentos ocho (8) veces al día, o sea: desayuno, dos mediamañanas, almuerzo, dos algos, comida y merienda. En otras palabras, más o menos cada dos (2) horas.

*Desayuno:* El mismo anterior, pero puede añadirle un poco de café o té (solo o cambiarle el sabor) a la leche.

#### *Almuerzo y comida:*

*Fruta:* Cualquier sorbete en leche, o bien la fruta entera que no tenga cáscaras duras, hebras, y que no sea muy agria. *Puede comer:* papaya, plátanos bananos, maduros, zapote de carne, chirimoya, etc.

*Sopa:* como la desee, pero sin aliños, grasas, ni condimentos.

*Carne:* de res, cerdo, aves, jamón, etc., pero muy pulpa o desengrasada, y que sea cocida, asada, a la parrilla, etc.

*Huevos:* como los desee, pero sin grasas.

*Pescado:* fresco, cocido, asado, a la parrilla, etc. También puede comer pescado de tarros, sin salsas, tales como salmón.

*Hidrocarbonados:* arroz, papas, plátanos, yucas, arracachas, pastes, etc., sin aliños ni grasas, simplemente cocidos, asados, a la parrilla, etc. *Frisoles:* sólo su caldo o preparados de tal modo que su cáscara quede muy blanda, deshecha, etc.

Las legumbres tienen que ser preparadas de tal modo que queden blandas y no tengan cáscaras, hebras o demás cosas duras. En otros términos, muy poca ensalada.

*De sobremesa:* siempre un vaso grande de leche.

*Dulces:* los autorizados, Añadir bocadillo.

**NO COME:** Nada que tenga fritos, aliños, condimentos, encurtidos, salsas, rancho. Nada de cáscaras, hebras, pepas, semillas, fibras, o demás cosas duras. No toma nada de café, fuera del autorizado al desayuno. No toma té, chocolate, vinagre. No toma bebidas heladas, ni tampoco gaseosas, ni confites.

En las cinco alimentaciones extras, se toma siempre (y es esta la más importante de las reglas alimenticias): un vaso de leche tibia o al clima; sola o con avena, maicena, mazamorra, leche malteada, etc. Acompañada de galletas, gelatina, mermelada, etc. Si el paciente es falto de

leche con crema; si hay tendencia a la obesidad, descremada, y  
sólo la leche.

Es decir —se repite— es preciso comer ocho (8) veces al día.

**Remedios:** Si el paciente continúa en su casa, o puede ha-  
cerlo, y no siente gran disgusto por las medicaciones prescritas ante-  
riormente, sigue con el polvo y el hidróxido de aluminio, cuatro veces  
por día de cada uno, alternándolas, y siempre entre 30-60 minutos des-  
pués de las comidas. Puede recurrirse a preparaciones en forma de  
tabletas, tales como Gelusil, Pepsamar, Syntrogel, Hiper-clo, ~~Kamag~~,  
etc. Este régimen se mantiene por un período variable entre uno y dos  
meses, al cabo de los cuales entra en el régimen de sostenimiento, que es:

*Titraloc  
etc.*

### REGIMEN N° 5

Es indispensable que tome alimentos seis (6) veces al día, o sea:  
desayuno, mediodía, almuerzo, algo, comida y merienda. En otras  
palabras, más o menos cada tres (3) horas.

En cada una de estas alimentaciones tomará siempre un vaso  
grande de leche, es decir, seis (6) vasos en el día. La del desayuno, con  
un poco de café; en las demás ocasiones sola o con avena, maicena, me-  
langas, bizcochuelos, etc.

En las horas habituales come bien, y normalmente, con carne,  
huevos, pollo, pescado, arroz, papas, plátanos, yucas, sopas, postres, etc.,  
pero sin aliños, grasas, condimentos, encurtidos, salsas, etc. Es decir,  
todo ha de ser cocido, a la parrilla, asado, etc.

Come bien y variadamente, y con un poco de iniciativa el régi-  
men puede hacerse muy llevadero y agradable.

**Evita:** café, chocolate, té, vinagre, helados, alcohol, etc.

No come si está excitado, nervioso, molesto, etc. Sólo debe tomar  
mucho leche con frecuencia. Si sufre de gripa, o hay algún accidente  
familiar o profesional, etc., que le produzca gran molestia, debe regresar  
a la alimentación prescrita en el N° 4, por unos 4-5 días.

Medicación, según sea necesaria. Habitualmente seis (6) veces  
en el día, por un tiempo prudencial. Luego, sólo al acostarse, etc.

Si siente dolor fuerte o fatiga, etc., debe proceder de inmediato al  
régimen N° 1 y avisar.

Hay casos especiales en que es preciso recurrir a los tratamientos  
gota a gota intragástricos, lavados de estómago, succión continua, etc.  
Medicamentos parenterales (Atropina, suero, transfusión, ácidos ami-  
nados, etc.).

*En algunos casos especiales tienen buen  
efecto los anticolinérgicos de acción prolongada*

## DROGAS ANTICOLINERGICAS

En los últimos años el armamentario de la terapéutica de la úlcera péptica se ha visto enriquecido con el uso de las drogas llamadas "anticolinérgicas". En otras palabras, drogas que impiden la transmisión de impulsos a través del sistema nervioso para-simpático y hacen lo que se llama gráficamente una "vagotomía medicamentosa". En consecuencia reducen notablemente la motilidad del estómago e igualmente su poder de secreción, aunque este segundo efecto de un modo menos notorio.

Es muy variable la reacción individual a estas drogas. Sin embargo en pacientes seleccionados dan buenos resultados en ocasiones.

La dosis habitual aconsejada es la de 50 a 100 mgrs. cada seis (6) horas día y noche, pero existen preparaciones de "doble acción" o absorción retardada que permiten su uso cada 12 horas. Hay igualmente para uso intramuscular.

Su uso está contraindicado francamente en los casos en que hay retardo en la evacuación gástrica, pues como ya se dijo, disminuye mucho dicha evacuación y produce francas retenciones por supresión del peristaltismo gástrico. Son más útiles en los casos de hiperirritabilidad gástrica con evacuación muy rápida.

Están igualmente contraindicados en los casos de retención prostática y es ésta la más común de sus complicaciones.

Muchos pacientes reaccionan desfavorablemente a estas drogas, de modo especial en sus comienzos, por lo cual se recomienda iniciar el tratamiento con dosis leves e ir las adaptando a cada individuo.

No es cierto que con ellas sea posible suprimir o disminuir la intensidad de la dieta alimenticia, ni que con ellas se pueda fumar o tomar alcohol, etc., y en casos especialmente por reacciones individuales, o por su costo, no hay objeto de usarlas. Algunos autores dicen que son solo "una mejor atropina o belladona" para algunos pacientes.

Son múltiples los preparados comerciales de ellas, y recordamos: banthine, probanthine, prantal, prantal D. A., centrine, aconyl, etc. Muchos de ellos ya mezclados con barbitúricos, alcalinos, etc. *Tranf*

Los demás tratamientos son intensamente publicados y con tan bellas propagandas, con extractos diversos, uvitaminas, etc., pero no tienen base científica sólida ninguna y muchos de ellos se encuentran sólo en estudio experimental o de regreso ya de ellos. Desgraciadamente, siendo la evolución natural de la úlcera péptica esencialmente crónica y esencialmente recidivante, y con un gran fondo funcional en su origen, es muy difícil evaluar las diversas terapéuticas, y por ello mismo

los pacientes son víctimas fáciles de propagandistas y novedades sin razón.

Como se ha dicho en esta ocasión, sólo hemos pretendido dar un derrotero para el tratamiento de la ULCERA PEPTICA INCOMPLIADA. Las complicaciones cada una tiene su tratamiento especial, y además el tratamiento debe individualizarse, y aquí más que en ninguna otra enfermedad se hace necesaria la íntima relación médico - paciente.

## NOTICIAS

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DEL PRIMER SEMINARIO ANTIOQUEÑO DE TRABAJOS SOBRE PROTECCION A LA INFANCIA

#### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

DEL PRIMER SEMINARIO ANTIOQUEÑO DE TRABAJOS SOBRE PROTECCION A LA INFANCIA EFECTUADO EN LA CIUDAD DE MEDELLIN (COLOMBIA) DURANTE LOS DIAS 7, 8 Y 9 DE NOVIEMBRE DE 1955, POR DETERMINACION DEL INSTITUTO INTER-AMERICANO DE PROTECCION A LA INFANCIA, EN DESARROLLO DEL PROGRAMA DE COOPERACION TECNICA DE LA ORGANIZACION DE LOS ESTADOS AMERICANOS (O.E.A.) Y AUSPICIADO POR EL MINISTERIO DE SALUD PUBLICA, POR LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA Y POR LA SOCIEDAD ANTIOQUEÑA DE PEDIATRIA.

\*

1º - La protección al niño debe ser de carácter integral y para tal efecto es necesario dar cumplimiento al Artículo 97 de la ley 83 de 1946 por el cual fue creado el Consejo Nacional de Protección a la Infancia. Este Seminario recomienda para su integración la inclusión de representantes de los diversos grupos que en el país se interesan por la protección infantil, así:

a) - En nombre del Gobierno, un representante del Ministerio de Trabajo, un representante del Ministerio de Justicia, un representante del Ministerio de Educación (se sugiere una mujer), un representante del Ministerio de Salud Pública.

b) - Un representante de las Sociedades de Pediatría y de las Cátedras del mismo nombre.

c) - Un representante de las Sociedades de Obstetricia y de las Cátedras del mismo nombre.

d) - Un representante de las Sociedades de Psicología y Psiquiatría y de las Cátedras del mismo nombre.

e). - Una representante de las asistentes sociales y de las escuelas del mismo nombre.

f). - Un representante de las Instituciones privadas de protección a la infancia.

g). - Un representante de la V. Curia Metropolitana.

Todos los representantes antes citados deben ser personas ampliamente versadas en los problemas del niño, según la rama de la entidad que represente. El Consejo debe tener un carácter técnico y autónomo; estará encargado de ORGANIZAR Y DIRIGIR la acción protectora del Estado; coordinará ésta con la de las entidades privadas que se dedican a la protección del niño y la familia; podrá determinar la integración de sus filiales de acuerdo con las necesidades locales.

El Consejo Nacional de Protección Infantil debe ser presidido por un Pediatra y debe disponer de los recursos económicos en forma permanente, con presupuesto estatal, para que pueda hacer operantes sus funciones.

PARAGRAFO. - Mientras no se establezca el Consejo Nacional a que se refiere la conclusión anterior, este Seminario se permite nombrar una comisión que en el más breve tiempo posible tome contacto con las autoridades del Departamento de Antioquia a fin de tratar de constituir el CONSEJO DEPARTAMENTAL DE PROTECCION INFANTIL, y para tal efecto la Presidencia nombra a las siguientes personas:

Dr. Jorge Cock Quevedo.

Dr. Alfonso Restrepo Moreno.

Dr. Luis Germán Arbeláez M.

Srta. Cecilia Restrepo Londoño.

Rvdo. Padre Juan Botero.

2º - La protección de la familia debe ser el objetivo básico en todo programa de protección al niño.

3º - Utilizar la *educación sanitaria* por los métodos modernos donde quiera que ella pueda aplicarse, en todas las actividades que se relacionan con el niño.

4º - Ampliar la *enseñanza de la Medicina Infantil* y darle una definida orientación hacia la **PEDIATRIA SOCIAL Y PREVENTIVA**, con participación directa de los estudiantes en la asistencia integral de los enfermos en el seno de la familia.

5º - Propiciar ante las autoridades de las Facultades de Medicina la *creación de clínicas Psicológicas de Higiene Mental* y las cátedras de *Pediatría social*.

8º - La escuela y la universidad deben establecer un *contacto más íntimo con los padres*. Estas Instituciones deben impartir no sólo instrucción, sino que deben tratar de orientar y formar la personalidad del niño y del joven hacia su propia capacidad funcional y vocacional.

7º - Dada la gravedad del problema de la *desnutrición del niño colombiano* y complejidad de sus causas, este Seminario recomienda que las soluciones que se presenten tengan base económica, educativa y asistencial, de modo de facilitar a la familia la adquisición de los alimentos esenciales.

8º - Debe intensificarse la *producción e industrialización* de la leche y mientras el país no pueda disponer de cantidades suficientes, exportar leche en polvo en cantidad necesaria y a precios compatibles con las posibilidades económicas del hogar, y, si para ello fuere necesario, hacer las modificaciones arancelarias del caso.

9º - La *Campaña Antituberculosa* debe acompañarse concomitantemente del tratamiento del problema económico-social que engendra por consiguiente a la familia, ya sea por medio de pensiones temporales de valor variable según el caso o por una legislación que le asegure al enfermo su salario regular, mientras recupere la salud.

10º - Deben intensificarse los métodos de diagnóstico precoz de la Tuberculosis en forma masiva, en las colectividades de todo el país, y debe aumentarse el número de camas para los enfermos que necesiten reposo y aislamiento.

11º - Debe intensificarse la Campaña de vacunación con el B. C. G. y controlar sus resultados.

12º - Debe asegurarse la rehabilitación social y económica del enfermo Tuberculoso dado de alta en la asistencia médica.

13º - Este Seminario solicita que se intensifique la enseñanza de la Fisiología en todas las Facultades Médicas del país.

14º - Debe hacerse una amplia campaña de divulgación cultural sobre las repercusiones médico-sociales de la Tuberculosis y sobre la manera de prevenirla.

15º - Debe practicarse la investigación estadística de los índices de morbilidad infantil por Tuberculosis en todo el país, y tal función debe ser desempeñada por personal competente, para lo cual es necesario la absoluta y perfecta coordinación de las campañas oficiales con todos los demás servicios de índole semioficial o privada que en una u otra forma se interesen por la lucha antituberculosa.

16º - Se solicita que la Tuberculosis sea una enfermedad protegida por el Instituto Colombiano de Seguros Sociales (I.C.S.S.).



17º - Se solicita la ampliación de los servicios que presta al niño el *Instituto Colombiano de Seguros Sociales (I.C.S.S.)* mediante la modificación del artículo pertinente de la ley 90, orgánica del Seguro Social en Colombia. En otras palabras, que se *legalice plenamente la asistencia infantil por parte del I.C.S.S.*

18º - Se debe coordinar y unificar los métodos asistenciales y preventivos de las Cajas de Seguro Social en Colombia, especialmente en lo referente a la asistencia materno-infantil.

19º - Es necesario aumentar las prestaciones sociales a la madre que lacta a su hijo y hacerlas extensivas a los 6 primeros meses. Elevar el llamado auxilio de lactancia del I.C.S.S. (leche en polvo) de acuerdo con la necesidad del caso y según la indicación del pediatra.

20º - Estimular por todos los medios al alcance de la Medicina y de la asistencia social la lactancia al pecho materno, como una de las mejores maneras de mantener la salud del niño lactante y de proteger la economía del hogar y de las entidades asistenciales.

21º - Vincular íntimamente en el I.C.S.S. el servicio de visitadoras auxiliares de Pediatría al Departamento Pediátrico del mismo, del cual debe siempre depender.

22º - Debe aumentarse en el I.C.S.S. el número de médicos pediatras proporcionalmente a las necesidades del servicio y al número de niños beneficiarios.

23º - Se debe fortalecer y capacitar a la familia económicamente, y se le debe ayudar en el aspecto educativo especialmente, como el medio más eficaz de prevenir el abandono infantil, que conduce a la delincuencia.

24º - Es necesario establecer el salario familiar o, en su defecto el ahorro destinado al alojamiento.

25º - Se sugiere organizar en la Universidad, en los colegios públicos y privados de segunda enseñanza, en los Institutos populares en las fábricas y en los talleres, cursos periódicos de economía doméstica, de preparación al matrimonio, de educación familiar y de **PUERILCULTURA**.

26º - Se recomienda al Gobierno Nacional un mayor estímulo a los maestros casados.

27º - Pídesse al Gobierno Nacional que provea el número suficiente de *Jueces de Menores* y que se dote a dichos Juzgados de los elementos y del personal técnico y auxiliar necesarios que contempla la ley 83 de 1946.

28º - Se solicita del Gobierno Nacional el nombramiento de una

comisión que estudie algunas modificaciones de la ley 83 de 1946, adaptada a los nuevos sistemas reeducativos de menores.

30º - Estimular por todos los medios el sentimiento religioso como estado inseparable de toda campaña de Higiene Mental, cuyos postulados esenciales se confunden con el del más genuino cristianismo.

30º - Este Seminario solicita de las Entidades Oficiales, semi-oficiales y privadas, así como de toda la ciudadanía, la colaboración y la contribución económica destinada a la terminación de las obras de construcción del HOSPITAL INFANTIL que actualmente se edifica en los terrenos del Hospital de San Vicente de Paúl de Medellín.

31º - Se recomienda muy encarecidamente una mayor ayuda económica y un mayor estímulo a las ESCUELAS DE ENFERMERAS, como uno de los métodos más efectivos para la adecuada protección a la infancia.

## VOTOS

1º - El Seminario de Protección a la Infancia reunido en la ciudad de Medellín (Colombia) durante los días 7, 8 y 9 de noviembre de 1955, deja constancia de su reconocimiento al INSTITUTO INTERNACIONAL AMERICANO DE PROTECCION A LA INFANCIA POR LAS ACTIVIDADES QUE ACTUALMENTE DESARROLLA EN COLOMBIA Y ESPERA QUE CONTINUE PRESTANDO LA COOPERACION TECNICA, ACTIVA Y FRECUENTE A ESTE PAIS.

2º - El Seminario de Protección a la Infancia que, patrocinado por el INSTITUTO INTERNACIONAL AMERICANO DE PROTECCION A LA INFANCIA, acaba de desarrollarse en esta ciudad de Medellín, agradece y felicita a la ilustre Profesora Dra. María Luisa Saldún de Rodríguez por su admirable actuación científica y por la maestría con que supo llevar las deliberaciones. El Seminario invita a tan querida Profesora a repetir sus visitas a Colombia.

## DIEZ MANDAMIENTOS PARA EL ESCRITOR MEDICO

- I - No harás publicación alguna a menos que contenga algo nuevo o aclare conceptos de algo viejo, excepto en circunstancias extraordinarias.
- II - No permitirás que tu nombre figure como co-autor a menos que tengas suficiente conocimiento del tema, hayas participado activamente en la investigación e intervenido en el trabajo, al extremo de haber pesado cada palabra y rectificado cada cifra.
- III - No presentarás las palabras de otro sin comillas y jamás dejarás de comprobar la fidelidad de la cita.
- IV - No considerarás que el cambio de palabras te libertará de la obligación de citar a un autor cuyas ideas has tomado prestadas para tu publicación.
- V - No te referirás a una publicación de tal manera que el lector crea que la has leído, cuando solamente conoces un resumen o un comentario de ella.
- VI - No escribirás para tu propio regocijo sino para llenar las necesidades de tu lector.
- VII - No escribirás como si estuvieras seguro del tema cuando en realidad no lo dominas.
- VIII - No cometerás el error de contradecirte a lo largo del escrito.
- IX - No desestimarás las categorías.
- X - No dejarás de verificar hasta obtener plena seguridad, la exactitud de las cifras aritméticas.

*Richard Miner Hewitt*

Traducido por el Dr. Bernardo Aguilera C. del *Journal of Medical Education*.