



**DR. EDGAR J. BECERRA**

Graduado el año de 1934. Ha sido médico interno del Hospital Juárez, Jefe del Departamento de Proctología del Hospital de Enfermedades de la Nutrición, y consultor de la misma especialidad en el Instituto Nacional de Cardiología. Ingresó a la Academia el día 7 de octubre de 1953 previa lectura de su trabajo, pasando a ocupar un sitial en Cirugía General.

## EFFECTOS AMEBICIDAS IN VIVO DE LA AUREOMICINA, TERRAMICINA Y FUMAGILINA \*

EDGAR J. BECERRA  
Académico de número  
Y  
GERARDO DE ESESARTE

La parasitosis intestinal por amiba histolítica es muy frecuente en nuestro medio, como lo demuestran diferentes estadísticas, entre otras la de Ruiloba <sup>1</sup> que revela que del 15 al 34 por ciento de la población adulta del país está infestada por el protozoario.

A menudo, los pacientes que se someten a intervenciones sobre colon o recto están parasitados por amiba histolítica. Estos enfermos suelen presentar reactivaciones de la parasitosis durante el postoperatorio inmediato, que se traducen por dolor rectal difuso, deseos frecuentes de evacuar, sensación de vaciamiento incompleto y tenesmo. Las evacuaciones, en número variable, generalmente son pastosas, con moco, y a veces sangre, poco voluminosas y precedidas de dolor abdominal tipo cólico.

La inconstante eficacia de los tratamientos antiamebianos habituales, crea la necesidad de contar con un medicamento más efectivo para la erradicación de este padecimiento. Esta es la razón que nos llevó a investigar los nuevos antibióticos que, según algunos trabajos extranjeros, eran efectivos en el tratamiento de la parasitosis intestinal por amiba histolítica.

Los antibióticos escogidos, fueron la aureomicina, la terramicina y la fumagilina. La investigación nos ocupó tres años, ya que los pacientes escogidos, fueron seleccionados cuidadosamente con el objeto de que los resultados obtenidos con cada uno de los antibióticos se ajustaran más a la realidad.

*Aureomicina.* Desde su descubrimiento por Duggar y sus colaboradores, es conocida su acción sobre gérmenes gram positivos y gram negativos, así como su eficacia sobre ciertos virus y rickettsias; igualmente, desde 1949 principiaron a aparecer en la literatura, informes acerca de su eficacia en el tratamiento de la amibiasis intestinal <sup>2,3,4,5</sup> y, por ejemplo,

\* Trabajo de ingreso leído en la sesión del 7 de octubre de 1953.

Hughes,<sup>5</sup> en 38 pacientes, logró curar clínicamente al 71 por ciento administrando un total de 7 g. de la droga, por enfermo.

*Terramicina.* Las experimentaciones conducentes a investigar la acción amebicida de la terramicina, dieron resultados, tanto *in vitro* como *in vivo*, aparentemente muy satisfactorios. Así, los estudios de Phillips<sup>6</sup> demuestran que el mencionado antibiótico, al igual que la aureomicina y la simaurobina, goza de gran poder amebicida *in vitro*, aun a concentraciones bajas. Conviene hacer resaltar que dicho investigador empleó cultivos de amiba histolítica con *Trypanosoma cruzi*<sup>7</sup> el que no es afectado por las drogas sujetas a consideración; en consecuencia, los efectos letales sobre la endoamoeba no pueden considerarse como secundarios a la desaparición de la flora asociada, tal como ocurre cuando se emplean medios de cultivo a los que se añaden otros gérmenes, con el propósito de facilitar el crecimiento del protozoario, caso en el cual, el efecto directo de la terramicina y la aureomicina sobre la amiba es difícil de evaluar.<sup>8</sup> A conclusiones semejantes han llegado otros autores tales como Most y Van Assendeljt.<sup>9</sup>

La investigación clínica ha sido consecuencia obligada del éxito obtenido en el laboratorio y diversos investigadores se han ocupado de problema en varios países.<sup>10 al 17</sup> El acuerdo es unánime hasta la fecha, en el sentido de que la terramicina constituye un tratamiento eficaz de la parasitosis intestinal por amiba histolítica.

La *fumagilina* es un antibiótico obtenido por Hanson<sup>18</sup> en 1949, de *Aspergillus fumigatus*. Este antibiótico reveló no tener efectos bacteriostáticos. McGowen y sus colaboradores<sup>19</sup> descubrieron en 1950 que tal antibiótico tenía gran poder amebicida *in vitro* y en animales de experimentación, pues hizo desaparecer los quistes de amiba histolítica en 48 horas, en ratas y conejos previamente inoculados con una cepa de amiba histolítica.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Para el presente estudio se escogieron 19 enfermos. En cinco de ellos, se empleó la aureomicina como único tratamiento, en otros cinco, la terramicina, y en nueve, la fumagilina. Diecisiete pacientes tenían proctitis ulcerosa, uno presentaba ulceraciones cutáneas amibianas en la margen del ano; y, por último, se incluyó una enferma con quistes de amiba histolítica en las evacuaciones. Los enfermos fueron estudiados en la consulta externa o en los servicios de internamiento del Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

Se incluyeron sobre todo, casos de proctitis ulcerosa amibiana, porque, a nuestra manera de ver, la utilización de esta variedad anatomoclínica del padecimiento tiene ventajas de gran valor para los fines de investigación a saber:

1. El diagnóstico se establece por la imagen endoscópica característica.
2. Es factible recoger el producto de la base misma de las úlceras para investigar la presencia del trofozoíto amibiano.
3. Las revisiones pueden llevarse a efecto con la frecuencia deseada.

Es del dominio común que al practicar análisis coproparasitológicos, el resultado negativo no invalida el diagnóstico de amibiasis, toda vez que se ha demostrado que el protozoo aparece periódicamente en las heces y aun cuando *Endamoeba histolytica* no se demuestre en ellas, puede aislarse en grandes cantidades en el raspado de la base de las úlceras.

El tipo de enfermos que hemos escogido, permite además, valorar simultáneamente, tanto el curso de la sintomatología como el de las lesiones mismas. De este modo la estimación de ambos elementos proporciona una base más firme para juzgar los resultados terapéuticos.

En todos los enfermos se llevaron a cabo:

- Estudios rutinarios clínicos y de laboratorio.
- Examen radiológicos del colon por enema.
- Sigmoidoscopia y búsqueda de trofozoítos en el exudado rectal cada cuatro días.
- Exámenes parasitológicos de materias fecales en serie.
- Citología hemática.

Además, en los pacientes tratados con fumagilina, se determinó la tasa en la sangre de urea y de bilirrubina y se llevó a cabo la prueba de retención de la bromosulfaleína.

Todas estas pruebas se efectuaron al iniciar el tratamiento y al finalizar el mismo.

En el cuadro siguiente se indican las dosis administradas para cada medicamento y su duración en días.

La mayoría de los enfermos estudiados (84.2%) presentaban sintomatología acentuada, caracterizada por evacuaciones diarreicas, moco y sangre en las deyecciones, dolor abdominal y tenesmo. Casi todos habían recibido previamente otros medicamentos antiamebianos tales como clorhidrato de emetina, sal bismútica del ácido p-N-glicolil-arsenífico, ácido D-carba-

CUADRO I

| Antibiótico | Dosis diaria |         | Dosis total |        | Duración del tratamiento |
|-------------|--------------|---------|-------------|--------|--------------------------|
|             | Mínima       | Máxima  | Mínima      | Máxima |                          |
| Aureomicina | 2 g.         | 2 g.    | 20 g.       | 30 g.  | De 10 a 15 días          |
| Terramicina | 2 g.         | 3 g.    | 12.5 g.     | 30 g.  | De 5 a 10 días           |
| Fumagilina  | 50 mg.       | 200 mg. | 1.8 g.      | 2.8 g. | De 9 a 14 días           |

A continuación se expresa la distribución de los pacientes según su sexo y edad:

CUADRO II

| Nº de casos | Sexo | Edad promedio | Antibiótico |
|-------------|------|---------------|-------------|
| 5           | F 3  | 38 años       | Aureomicina |
|             | M 2  |               |             |
| 5           | F 3  | 40.2 años     | Terramicina |
|             | M 2  |               |             |
| 9           | F 4  | 39.6 años     | Fumagilina  |
|             | M 5  |               |             |

mino-fenil-arsónico y yodo cloro-oxiquinoleína, ya aisladamente o combinados, todos los cuales fracasaron de inmediato o dieron lugar a recidivas.

### RESULTADOS

Se resumen en los siguientes cuadros.

CUADRO III

| EXAMENES PARASITOSCOPIICOS DURANTE EL ESTUDIO |           |           |
|---|-----------|-----------|
| ANTIBIOTICO                                   | POSITIVOS | NEGATIVOS |
| Aureomicina                                   | 3         | 12        |
| Terramicina                                   | 2         | 12        |
| Fumagilina                                    | 2         | 45        |
| Total:  | 7         | 69        |

CUADRO IV

| RECTOSIGMOIDITIS.—SIGMOIDOSCOPIA Y BUSQUEDA DE TROFOZOITOS |                      |         |                         |         |
|--|----------------------|---------|-------------------------|---------|
| Antibiótico  | Presencia de úlceras |         | Hallazgo de trofozoitos |         |
|  | Antes                | Después | Antes                   | Después |
| Fumagilina   | 5                    | 5       | 5                       | 5       |
| Terramicina  | 5                    | 5       | 5                       | 5       |
| Aureomicina  | 7                    | 0       | 7                       | 0       |

CUADRO V

En algunos de los enfermos tratados con aureomicina y terramicina se observó remisión parcial de los síntomas-úlceras sin modificación y de ellas se aisló siempre el mas, pero en nueve de los casos (90%) persistieron las trofozoito amibiano. En uno de los enfermos tratados con terramicina, se logró la desaparición de las úlceras a los ocho días de iniciado el tratamiento, pero dos semanas después se encontraron nuevamente y de ellas se aisló trofozoito amibiano en abundancia.

## CUADRO VI

## RECTOSIGMOIDITIS.—TRATAMIENTO Y DESAPARICION DE SINTOMAS, SIGNOS Y TROFOZOITOS CON FUMAGILINA

| Nº de Reg.  | Dosis. Mg. al día  | Duración del tratamiento. Nº de días | Remisión de síntomas y signos (días) | Desaparición de úlceras y trofozoitos |
|-------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 12417       | 80                 | 14                                   | 6º día                               | 7º día                                |
| 13473       | 200                | 9                                    | 5º día                               | 6º día                                |
| 13372       | 200                | 14                                   | 5º día                               | 6º día                                |
| 10429       | 200                | 14                                   | 3er. día                             | 6º día                                |
| 15109       | 50<br>1er. período | 14                                   | No                                   | No                                    |
|             | 200<br>2º período  | 8                                    | Desap. 7º día                        | Desap. 7º día                         |
| 14899       | 100                | 14                                   | 3er. día                             | 6º día                                |
| reg.<br>Sin | 80                 | 14                                   | 8º día                               | 10º día                               |

## CUADRO VII

## SINTOMAS Y SIGNOS DE INTOLERANCIA

|    | Nº de casos | Náuseas y dolor epigástrico | Anorexia, insomnio, urticaria y descamación de epidermis en manos | Sin síntomas ni signos |
|----|-------------|-----------------------------|---|------------------------|
| A. | 5           | 3                           | 0   | 2                      |
| T. | 5           | 1                           | 0   | 4                      |
| F. | 9           | 0                           | 5   | 4                      |

## DISCUSIÓN

Conviene aquí discutir separadamente los resultados obtenidos con la aureomicina y la terramicina por una parte, y con la fumagilina por la otra, ya que la acción antiamibiana de las dos primeras drogas fue totalmente distinta a la lograda con la última.

1. Como ya se ha dicho, todos los casos en que fueron usadas la aureomicina y la terramicina, habían recibido tratamientos previos, de lo que se infiere la rebeldía de los casos, y de no ser por el hecho de que tratamientos posteriores lograron erradicar la parasitosis, podría objetarse que se les colocó en condiciones desventajosas para probar su eficacia.

Aproximadamente en la mitad de los casos, hubo mejoría gradual de los elementos de apreciación subjetiva, mejoría que no guardó relación con las alteraciones anatomopatológicas, las cuales persistieron durante todo el curso del tratamiento. Situaciones como ésta y el hecho de que se haya considerado la ausencia del parásito en las heces como dato seguro de curación del padecimiento, pueden explicar el éxito aparente que otros autores han obtenido con la aureomicina y la terramicina en el tratamiento de la amibiasis; sin embargo, como hemos demostrado en estudios previos,<sup>1</sup> el mencionado análisis coprológico no es siempre fidedigno; la parasitosis puede existir a pesar de que dicho examen resulte negativo en repetidas ocasiones.<sup>20</sup>

Ruiz Sánchez y sus colaboradores<sup>21</sup> estudiaron la acción de la terramicina en la disentería amibiana, utilizando casos de proctitis amibiana diagnosticada por endoscopia; según su opinión, los resultados fueron favorables. Sin embargo, en un caso se valoró el resultado sólo tomando en cuenta la mejoría de los síntomas, sin el concurso de la endoscopia, y en otro únicamente se practicó una rectosigmoidoscopia en el curso del tratamiento, la que mostró disminución del número de úlceras y como la sintomatología desapareció en breve, los autores concluyeron que ambos enfermos curaron.

Se impone insistir que el Gabinete de Proctología del Hospital de Enfermedades de la Nutrición, el diagnóstico de proctitis ulcerosa amibiana se hace sólo cuando se llenan los siguientes requisitos:

- 1º Imagen endoscópica típica.
- 2º Aislamiento y demostración del trofozoíto en muestra tomada directamente de las lesiones.
- 3º Prueba terapéutica positiva.

Además se considera que un caso ha curado cuando se cumplen las siguientes condiciones:

- 1ª Desaparición de la sintomatología propia del padecimiento.
- 2ª Desaparición de las úlceras y normalización de la imagen endoscópica.
- 3ª Ausencia de trofozoito en la muestra de toma directa.
- 4ª Persistencia de los resultados negativos en estudios periódicos subsiguientes, que incluyen exámenes clínico, endoscópico y parasitológico de toma directa cuando se observan lesiones.

Lo anterior constituye una prueba rigurosa de los fármacos que se someten a estudio experimental.

El requisito de estudio periódico es de enorme trascendencia, ya que pueden observarse recaídas que demuestran la ineficacia del tratamiento. Tal sucedió con uno de nuestros pacientes tratados con terramicina.

No parece ser que el 100 por ciento de fracasos de estos antibióticos en nuestra serie, se haya debido a dosis diaria o total insuficiente. En efecto, los investigadores que relatan tratamientos muy satisfactorios de la amibiasis con la aureomicina y con la terramicina, han empleado en su mayoría dosis de 2 g. diarios, durante cuatro a diez días, tanto para la una como para la otra.

Nuestros casos tratados con aureomicina recibieron 2 g. diarios hasta un total de 20 a 30. En aquellos tratados con terramicina, se usaron dosis muy próximas a los 50 mg. por kilogramo de peso y por día, esto es, entre 2.5 y 3 g. diarios. En la actualidad se estima que dosis mayores originan irritación local y diarrea que interfieren con la absorción, por lo que no conviene rebasar estas cifras.<sup>22</sup>

Los efectos amebicidas que la aureomicina y la terramicina muestran *in vitro*, no han sido, pues, confirmados *in vivo* por nosotros. La mejoría de los síntomas bien puede atribuirse a la acción de los antibióticos sobre la flora intestinal<sup>23</sup> y, por lo tanto, sobre la infección secundaria<sup>24,25</sup> que siempre existe y tiene importancia tal, que en ocasiones medicamentos con efecto antiamebiano nulo, como la penicilina<sup>26,27</sup> producen alivio en los enfermos.

Los resultados obtenidos por nosotros con estos antibióticos, difieren en lo absoluto de los obtenidos por la totalidad de los autores consultados. Si se considera que el material humano utilizado es el mismo, es decir, individuos con parasitosis intestinal por *Endamoeba histolytica*, y que se han empleado dosis diarias y totales análogas de las mismas drogas,

las resultantes deberían haber sido idénticas o, cuando menos, muy similares. La divergencia señalada, seguramente obedece a un método de trabajo y a elementos de valoración distintos, como hemos dicho con anterioridad.

El fracaso uniformemente observado en cinco casos consecutivos para cada antibiótico, que se han analizado con toda la minuciosidad clínica posible, nos pareció experiencia suficiente para valorizar su efecto en la amibiasis intestinal, y en tal virtud no se juzgó necesario aumentar nuestra casuística.

2. *Fumagilina*: Como pudo observarse en el cuadro No. VI, todos los pacientes con rectosigmoiditis curaron; la completa remisión de los síntomas se efectuó entre el tercer y séptimo días; la mayoría entre el tercer y quinto. También las ulceraciones y los trofozoítos desaparecieron entre el sexto y el décimo día. (Es muy posible que las ulceraciones y los trofozoítos hubieran desaparecido antes del tiempo anotado, pues como se mencionó en un principio, los exámenes sigmoidoscópicos se efectuaban cada tres o cuatro días, de donde se deduce que fácilmente la ulceración pudo estar cicatrizada uno o dos días antes de la fecha en que se hizo el examen. Para determinar con precisión el tiempo exacto en que desaparecieron los trofozoítos, hubiera sido necesario llevar a cabo endoscopias cotidianas, lo que en la práctica no es posible.)

El simple hecho de haber conseguido la cicatrización de las úlceras y la desaparición de los trofozoítos con la fumagilina, no pasaría de ser un resultado satisfactorio; pues efectos semejantes se aprecian a menudo con otro tipo de antiamibianos; sin embargo, como se dijo anteriormente, los enfermos seleccionados fueron casos rebeldes a todos los medicamentos antiamibianos hasta hoy conocidos, ya que hubo pacientes en nuestra serie que recibieron hasta seis tratamientos diferentes, bien llevados y en forma repetida, sin que se hubiesen logrado resultados satisfactorios. Uno de ellos tuvo durante 15 años rectorragias por ulceraciones amibianas. Este paciente, al 5o. día de recibir la fumagilina, cesó de tener rectorragias; se le ha observado por más de nueve meses y no ha registrado ninguna recaída, tanto por lo que se refiere a síntomas, como a la formación de ulceraciones. Por lo tanto, estamos en condiciones de afirmar que este antibiótico fué eficaz contra la amiba histolítica en nuestra serie; sin embargo, creemos que el corto número de casos, no permite concluir definitivamente acerca de la eficacia del medicamento, por lo que éste deberá ser sometido a nuevas pruebas con un número suficiente de enfermos.

Nosotros empleamos dosis mayores que las usadas por Anderson y Kilgoh,<sup>29</sup> ya que suministramos a varios de nuestros enfermos hasta 200 mg.

diarios durante 14 días. El aumento de la dosis obedeció a que en un paciente, el tratamiento fracasó cuando se emplearon dosis de 50 mg. diarios y, en cambio, cuando al mismo paciente se administraron dosis de 200 mg. al día, se apreció una rápida remisión del cuadro disentérico. Sin embargo, la observación anterior no nos autoriza a recomendar tales dosis; en realidad, nuestra corta experiencia no nos permite todavía decir cuál es la dosis óptima; las dosis medias de 100 a 120 mg. de fumagilina probablemente son suficientes para que la mayoría de las disenterías amibianas cedan en un lapso de diez días. Estas indicaciones se desprenden de los resultados que observamos en nuestra serie, pues en todos los enfermos, se obtuvo la curación en un lapso no mayor de diez días.

Las manifestaciones de intolerancia fueron mínimas (cuadro número VII), y las pruebas de laboratorio no se alteraron en los pacientes estudiados.

La observación subsecuente al tratamiento se extendió de uno a nueve meses. En un caso apareció disentería tres meses después de haber suspendido el tratamiento: este paciente recibió otros antiamebianos del tipo de los arsenicales pentavalentes y oxiquinoleínicos, pero no se obtuvo con ellos una respuesta favorable; en estas condiciones se administró nuevamente la fumagilina y se pudo observar que las úlceras y trofozoítos desaparecieron nuevamente en tres días. En otros casos aparecieron quistes de amiba histolítica, también tres meses después de haber terminado el tratamiento. La interpretación que se puede dar a estos dos casos es la siguiente:

- a) ¿Se trata de una recaída?
- b) ¿Fue una nueva infestación?

Sería difícil decidirse sobre una u otra interpretación, ya que los enfermos al salir del Hospital no tomaron precaución alguna para impedir, hasta donde fuere razonable, el ingerir alimentos infectados con quistes de amiba histolítica.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se investigó el resultado del tratamiento de la parasitosis intestinal por amiba histolítica con aureomicina, terramicina y fumagilina, en un total de 19 enfermos, 17 de los cuales tenían proctitis ulcerosa amibiana, uno presentaba úlceras cutáneas amibianas de la margen del ano y otros quistes de amiba en heces. Las dosis utilizadas para cada medicamento fueron suficientes para juzgar del resultado del tratamiento.

2. El diagnóstico de la enfermedad se hizo por el aspecto endoscópico típico de las lesiones, por el aislamiento del agente causal de la base de las úlceras y por la prueba terapéutica.
3. El control se llevó a cabo mediante rectosigmoidoscopias y exámenes parasitoscópicos de muestras tomadas directamente de la mucosa, practicados varias veces en el curso del tratamiento, y después de éste cuando se juzgó necesario.
4. En todos los pacientes tratados con aureomicina y con terramicina, se observó persistencia de las lesiones rectales y se aisló el parásito de la superficie de las úlceras. Es decir, ambos antibióticos resultaron ineficaces en la presente serie.
5. La divergencia entre los resultados aparentemente satisfactorios que otros investigadores han obtenido con la aureomicina y con la terramicina y los que nosotros logramos, quizá pudiera explicarse porque ellos emplearon la mejoría clínica y la negatividad de los exámenes parasitoscópicos de heces como criterio de curación. Estos datos no son prueba segura para juzgar los efectos terapéuticos. En cambio, en nuestros casos, el estudio se llevó a efecto, como queda dicho, ponderando simultáneamente el curso clínico, la evolución de las lesiones y la investigación del agente causal.
6. En todos los casos en que se administró fumagilina, se observó desaparición del trofozoíto, cicatrización de las úlceras y remisión total de los síntomas, aunque en dos casos se registraron recaídas varios meses después.
7. Creemos que nuestra casuística en los pacientes tratados con fumagilina es demasiado corta para poder expresar conclusiones definitivas acerca de su eficacia en la amibiasis intestinal, por lo que los resultados obtenidos deben ser considerados con reserva, hasta no contar con un número suficiente de casos.
8. Consideramos que la fumagilina es útil en el tratamiento de las complicaciones amibianas durante el período postoperatorio de las intervenciones sobre colon y recto.

## REFERENCIAS

1. Ruiloba, J. Citado por: Becerra, E. J., Minvielle, L. y Colorado, F.: Consideraciones sobre mil casos de enfermos con amebiasis intestinal. Rev. Invest. Clín. Vol. IV: Pág. 193: 1952.
2. Mc Vay, L. V., Laird, R. L. and Sprunt, D. H.: Science. Vol. 109: Pág. 590: 1952.
3. Most, H.: Recent advances in the therapy of the more common prot. and helm. infections of man. Bull. of New Y. Acad. Med. Vol. 25: Pág. 717: 1949.
4. Mac Donald, G. E.: Aureomicin in the treatment of amebiasis. N. Y. State J. Med. Vol. 50: Pág. 93: 1950.
5. Hughes, J. D.: Treatment of amebiasis with aureomicin. Report of 38 cases. J. A. M. A. Abril de 1950.
6. Phillips, B. P.: Measurements of direct amebicidal potential by a micro-method for the screening of drugs. Am. J. Trop. Med. Vol. 31: Pág. 561: 1951.
7. Comparative effects of certain species of trypanosomidae on the growth of *E. histolytica*. Am. J. Trop. Med. Vol. 31: Pág. 290: 1951.
8. Most, H. and Van Assendelft, F.: Laboratory and clinical observations on the effect of terramycin in the treatment of amebiasis. Ann. New York Acad. of Sci. Vol. 53: Pág. 427: 1950.
9. Izar, G. and Gaspersic, A.: Terramycin in bacterial and protozoan infections. Minerva Medica, Turin. Vol. 42: Pág. 191: 1951.
10. Sayer, R. J., Michel, J. C., Moll, F. C. and Kirby, W. M. M.: Terramycin: clinical, pharmacologic and bacterologic studies. Am. J. Med. Sci. Vol. 221: Pág. 256: 1951.
11. El Din, G. N.: Terramycin in amebic dysentery. J. Egypt M. Ass. Vol. 34: Pág. 150: 1951.
12. Killough, J. H. and Magill, G. B.: Terramycin in epidemic typhus, amebic dysentery and typhoid. J. A. M. A. Vol. 147: Pág. 1737: 1951.
13. Hobby, G. L., Lenert, T. F., Pikula, D., Kiseluk, M. and Hudders, E.: The antimicrobial action of terramycin. Ann. New York Acad. Sci. Vol. 53: Pág. 266: 1950.
14. Crosnier, R., Darbon, A. and Ducourman, P.: Auréomycine et terramycine dans l'amibiase intestinale aiguë. Press. Med. Paris. Vol. 59: Pág. 1951.
15. Anderson, H. H.: Newer antibiotics in amebiasis. J. Med. Libanais. Vol. 4: 1951.
16. Shooknoff, H. B.: Present status of antibiotics in treatment of protozoan
16. Shooknoff, H. B.: Present status of antibiotics in treatment of protozoan disease. Bull. New York Acad. Med. Vol. 27: Pág. 439: 1951.
17. Hanson, F. R. and Eble, T. E.: An antiphage agent isolated from *Aspergillus* sp. J. of Bacteriology. Vol. 58: Pág. 527: 1949.
18. Mc Cowen, M. C., Callender, M. E. and Lawlis, J. F. Jr.: Fumagilin (H-3), a new antibiotic with amebicidal properties. Science. Vol. 113: Pág. 202: 1951.
19. Bagen, J. A.: Present day management of amebiasis. J. A. M. A. Vol. 145: Pág. 785: 1951.
20. Ruiz Sánchez, F., Riebeling, R. y Arriola, A.: El tratamiento de la disentería amibiana con terramicina. Medicina. México. Vol. 30: Pág. 365: 1950.
21. Comunicación personal: Laboratorios Lederle, S. A. México, D. F.
22. Baker, H. J. and Pulaski, E. J.: Effects of terramycin on fecal flora. Ann. New York Acad. of Sci. Vol. 53: Pág. 324: 1950.
23. Most, H. and Van Assendelft, F.: Laboratory and clinical observations on the effect of terramycin in the treatment of amebiasis. Am. J. Trop. Med. Vol. 31: Pág. 284: 1951.

24. Anderson, H. H. and Anderson, Jr.: Antibiotics against amebiasis in macaques. *Am. J. Trop. Med.* Vol. 30: Pag. 193: 1950.
25. Kirsner, J. B.: In Conn's "Current therapy 1949". Saunders. Philadelphia. Pag. 7.
26. Anderson, H. H., Hrenoff, A. Nakamura, M. and Contopoulos, A.: Trabajo por publicarse.
27. Killough, J. H., Magill, E. B. and Smith, R. C.: The treatment of amebiasis with Fumagillin. *Science*. Vol. 115: Pag. 71: 1952.
28. Craig, C. F. and Faust, E. C.: *Clinical parasitology*. Lea & Febiger. 3rd. Ed. Philadelphia. 1943. Pag. 642.