

LA INVESTIGACION CIENTIFICA PARA LA SALUD EN MEXICO¹

I

ORGANIZACION DE LA INVESTIGACION CIENTIFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD PUBLICA

DR. IGNACIO AVILA CISNEROS²

NOs HA parecido conveniente, iniciar esta serie de presentaciones con una breve, sucinta y necesariamente esquemática descripción panorámica, sobre la forma en que se han venido desarrollando en nuestro país estas investigaciones en Salud Pública y los frutos que se han podido rendir tanto en la investigación fundamental o básica, como en la aplicada, así como los esfuerzos que se despliegan para imprimirle una organización armónica y congruente con la etapa evolutiva actual, todo ello con el objeto inmediato de coordinar de manera conveniente los citados esfuerzos y con el propósito final, de establecer una política definida

en la materia, al mismo tiempo que tratar de obtener el rendimiento óptimo de los recursos siempre escasos de que se dispone para estos fines.

La investigación científica en México, como es sabido de todos, ha venido desenvolviéndose de manera un tanto anárquica o dispersa, impulsada aquí y allá por la acción puramente individual de un puñado de profesionales y científicos, quienes a favor de determinadas coyunturas o relaciones de tipo estrictamente personal, han podido lograr la simpatía o el apoyo oficial o bien la ayuda privada en forma directa, tanto la del ámbito nacional como aquella procedente del extranjero. Estos mismos individuos o grupos, han tratado de darle a la investigación científica, una estructura más firme, definida y tangible. Se dio forma así hace algunos años, al llamado Consejo Nacional de la Educación Superior y la

¹ Simposio presentado en sesión conjunta de la Academia Nacional de Medicina y la Dirección de Investigación en Salud Pública, el 12 de mayo de 1967.

² Dirección de Investigación en Salud Pública, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México.

Investigación Científica. Más tarde se formularon proyectos varios para la creación de un Organismo Nacional de la Investigación y aún se han constituido ya la Academia y un Instituto de la Investigación Científica. Finalmente, entidades y grupos compactos y bien orientados se han constituido en la Universidad Nacional, el Instituto Politécnico, el Hospital Infantil de México, el Instituto de Cardiología, el Instituto de la Nutrición y otros centros institucionales, organizando cada quien a su manera, las tareas encaminadas a propiciar el progreso de la ciencia en sus diversos campos. Los Premios Nacionales de Ciencias que el Gobierno otorga, los de esta Academia y algunos otros más, tratan de estimular la investigación, pero es indudable, y de ello están conscientes todos quienes en una u otra forma conocen o se asoman a estas actividades, que ha faltado siempre un plan o programa definido de acción y se ha carecido casi siempre de los medios o recursos indispensables para efectuarla adecuadamente.

La investigación científica en el campo de la Salud Pública, no podía haber escapado a la influencia de esa situación prevaleciente en los otros campos o esferas de la investigación y es así como, del mismo modo que en aquélla, cada vez que surge un establecimiento nuevo, se le señalan dentro de sus funciones, ciertas tareas de investigación incorporadas a las actividades especiales que se le encomienden.

Al fundarse por ejemplo el Instituto Nacional de Higiene en las postrime-

rias del porfiriato, y reorganizársele años después, ya se le señalaba dentro de sus funciones, la de investigación de nuevos elementos de lucha y prevención de las enfermedades, aún cuando su misión principal era la de preparar vacunas y sueros. Lo mismo aconteció entonces en el Hospital General y en las otras unidades o servicios que se iban estableciendo. Queda siempre dicha función sin embargo, como una actividad colateral que además, se desempeña muy limitadamente cuando en verdad se la desempeña. En 1939, se funda el Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales que ha resultado con el tiempo, un verdadero semillero de profesionales e investigadores de los muchos problemas que la salud individual y colectiva enfrentaba y enfrenta en nuestro medio. Posteriormente, han ido surgiendo otras unidades dedicadas a investigaciones específicas dentro de tan vasto campo como son el Laboratorio Nacional de Salubridad, el Laboratorio del BCG y el Instituto Nacional de Virología y en fechas aún más recientes, el Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas, el Registro Nacional de Anatomía Patológica y el Instituto de Vacunas y Biológicos. Todos ellos sin embargo, enderezaban sus actividades de manera autónoma e independiente, sin plan conjunto que armonizara los esfuerzos y tendencias de unos y otros. Rinden no obstante lo anterior, muy estimables y valiosos trabajos en ayuda siempre de los servicios aplicativos de Salud Pública.

Hace algún tiempo se intentó agrupar todos estos establecimientos dentro

de una misma unidad administrativa, lo cual sólo se logró hasta hace poco, algunos meses después del inicio de la presente administración sanitaria. Esta nueva unidad administrativa de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, la Dirección de Investigación en Salud Pública, articulada directamente a la Subsecretaría de Salubridad, se integró con todos los establecimientos citados anteriormente, cuyas actividades, aún cuando diferentes, como diversos son los respectivos campos de interés, se armonizan y coordinan dentro de un programa común.

De estos ocho establecimientos, unos cumplen exclusivamente o predominantemente actividades de investigación completadas por ciertas funciones de diagnóstico y consulta; otros realizan principalmente trabajos de consulta especializada y de docencia sin dejar por ello de efectuar investigación en sus áreas específicas; otros más, cumplen fundamentalmente tareas relativas al control de alimentos y medicamentos y otros en fin, se dedican a la producción y distribución de vacunas, sueros y otros agentes inmunizantes o para fines diagnósticos, sin por ello omitir la investigación de nuevas técnicas o métodos para la preparación de estos últimos productos y para su propio control.

Veamos ahora lo que entenderemos como Investigación en Salud Pública; cómo se realiza ésta en los diferentes establecimientos enumerados; cómo se establecen los programas de trabajo y su coordinación y financiamiento y enumeremos en fin, algunas de las con-

tribuciones más importantes que han ofrecido en los últimos años.

Es obvio que la Salud Pública en México comprende tanto las actividades relativas a la atención médica de enfermos, como aquellas otras de medicina preventiva, saneamiento ambiental, nutrición, educación sanitaria y promoción de la salud. La responsabilidad de la Secretaría de Salubridad y Asistencia como es sabido, incluye no sólo éstas, sino aún la asistencia al desvalido y la rehabilitación. Es obvio que toda investigación, sobre todo la de tipo médico, impulsa la Salud Pública. Sin embargo, la investigación en Salud Pública, de acuerdo con el concepto generalmente aceptado, incluye particularmente la planeación, desarrollo, operación y evaluación de programas o investigaciones que primordial o directamente se relacionan con la salud colectiva. Así, los estudios relativos a provisión de ciertos servicios de salud, incluyendo las investigaciones sobre la calidad de la atención médica, se consideran más bien dentro de las investigaciones en las ciencias biomédicas o en medicina clínica.

Concebida de esta manera, la Investigación en Salud Pública, es pues aquella forma de investigación científica conducida con objetivos definidos y métodos específicos de control, que se dirige a descubrir o confirmar nuevos hechos relacionados con la salud de la colectividad, demostrar la aplicación de esos nuevos conocimientos, así como valorar la eficacia de ese conocimiento o información adicional, para promover el grado óptimo de salud, prolon-

gar la vida y reducir la enfermedad. La Investigación en Salud Pública generalmente incluye estudios epidemiológicos, administrativos y socioeconómicos de diversa naturaleza, así en el campo como en el laboratorio. La comunidad es, tanto como el gabinete, verdadero laboratorio para la Investigación en Salud Pública y el criterio para ella, como en los otros conceptos de la investigación, es sobre todo, imaginación, capacidad y responsabilidad, más que categoría o rango profesional. Aún cuando las investigaciones de Salud Pública deben propiciar tanto la investigación fundamental o básica, como la aplicada, en la práctica se hace un énfasis mayor en la última, dado que generalmente las universidades y otros centros muestran interés mayor en la investigación fundamental o clínica.

Además, dicha investigación es una actividad multidisciplinaria y requiere variada información, así de la ecología, la economía, la estadística, la epidemiología, la antropología y la clínica, que la integre con los otros aspectos del desarrollo de la comunidad.

Personalmente pienso que las etapas y prioridades establecidas hasta ahora para la investigación en el campo de la Salud Pública, han sido realísticas, congruentes con nuestra peculiaridad social y establecidas con fina sensibilidad y percepción de esas características. Es así como podemos decir en síntesis que:

1. Se ha dirigido, sobre todo en sus etapas iniciales, a la búsqueda de elementos para luchar con mayor éxito

contra los problemas de Salud Pública más graves o de magnitud mayor en nuestro propio medio, es decir, las enfermedades transmisibles que dominan el panorama epidemiológico de México (así como los problemas de nutrición, los de mortalidad y morbilidad, los de la dinámica del crecimiento de la población y otros igualmente importantes.

Poco a poco también se inician estudios en otros campos como el de la genética, inmunoquímica, cáncer, patología experimental, radioisotopos, química industrial, etc.

2. Especial atención se ha concedido desde el principio, a la formación y adiestramiento de personal para la investigación, tanto en nuestro propio país y con nuestros propios medios, como merced al otorgamiento de becas y bolsas de viaje para estadias de observación y estudio de duración variable, en centros o instituciones del extranjero. Es este un punto que continuará requiriendo mucha atención.

3. Se promovió como queda dicho, la creación de una unidad administrativa para la planeación, asesoría, consulta y coordinación de los programas de investigación, así como para el suministro de la información respectiva.

4. Se establecieron ciertas pautas o normas que conceden prioridad, en virtud de nuestras condiciones propias y peculiares, a la investigación aplicada, sin omitir por ello el fomento de la investigación fundamental o básica relacionada con la propia área de interés especial.

5. Se ha creado un fondo específico de cuantía variable (\$600,000 para el

año de 1967) y totalmente independiente de los presupuestos normales de operaciones de cada establecimiento, para facilitar el desarrollo de trabajos de investigación programada sistemática, por medio del otorgamiento de subsidios o ayudas complementarias, señaladas especialmente en cada caso, previo el estudio y aprobación del programa en cuestión.

6. Las aportaciones científicas de estas unidades de investigación han sido numerosas y de indudable proyección, yendo desde el establecimiento de los mapas epidemiológicos del país y de numerosos estudios de geografía médica, hasta la utilización y el ensayo de nuevas drogas, síntesis de sustancias medicamentosas, búsqueda de recursos para evitar la acción tóxica de alguna de ellas, encuestas epidemiológicas, serológicas y parasitarias, identificación de padecimientos anteriormente no diagnosticados en nuestro medio, etc. Especial mención merecen también los estudios que se llevan en la actualidad para la producción de nuevos agentes inmunizantes, como es el caso de la vacuna contra el sarampión o de la vacuna antirrábica humana preparada en cerebro de ratón lactante así como la revisión de técnicas y métodos en la preparación de la vacuna B.C.G. y de algunos otros sueros y vacunas con mi-

ras a obtener productos biológicos de calidad cada vez mejor.

7. Por lo menos una docena de programas de investigación encuéntrase actualmente en curso, unos de ellos iniciados recientemente, otros más en proceso o en etapas avanzadas de su desarrollo. Cubren áreas o campos de lo más variado dentro de los problemas de interés para la Salud Pública como por ejemplo en rabia, encefalitis, poliomieltitis, tuberculosis, tifo y otras rickettsiasis, lepra, brucelosis, oncocercosis, micosis, leishmaniasis, patología experimental, etc., y ellos se cumplen independientemente de las actividades rutinarias de los laboratorios de investigación que las efectúan.

8. Finalmente, conviene también informar que se ha dado cima a la preparación de un proyecto que la Secretaría de Salubridad y Asistencia pretende llevar a la práctica con la colaboración internacional, que permita la rehabilitación, expansión y modernización de muchos de nuestros antiguos laboratorios de investigación y de producción y control para ponerlos todos a tono con la época y dotarlos de mayores y mejores recursos para el más cabal cumplimiento de su cometido que es, en final de cuentas, contribuir a asegurar y superar la salud del hombre en México.

II

RECIENTES CONTRIBUCIONES A LA GEOGRAFIA MEDICA
DE LA REPUBLICA MEXICANA¹DR. GERARDO VARELA²

ME PROPONGO hacer un breve resumen de algunas de las aportaciones que en la epidemiología, he realizado recientemente con ayuda de varios colaboradores, pensando que, aunque completar la geografía médica de la República Mexicana es laborioso, el camino más largo se comienza con un paso.

México ha sido uno de los países ancestrales del tifo, y en él se han realizado contribuciones importantes para el conocimiento de esta enfermedad. Los hechos establecidos acerca del tifo por Mooser, Ruiz Castañeda, Zinsser y nosotros, me hicieron acreedor al Primer Premio Carnot que recibí de esta Academia. La epidemiología está nuevamente en estudio, ampliándose al aislar en el noreste de Africa cepas del tifo clásico de diversos animales domésticos y de garrapatas. Con la colaboración de Velasco hemos estudiado este problema en México, haciendo encuestas serológicas con resultados posi-

tivos en animales domésticos, lo que ha hecho publicar a Philips, del Servicio de Salubridad de los Estados Unidos, que el noreste de Africa se parece epidemiológicamente a este país.

En colaboración con Bustamante descubrimos la existencia de la fiebre manchada en Sonora, Sinaloa y Veracruz, encontrando con Ortiz Mariotte el transmisor regional de esta rickettsiosis que resultó ser el *R. sanguineus*, del cual aislamos cepas en la naturaleza. Las investigaciones muy recientes de Philips han ampliado la existencia de la fiebre manchada hasta Bolivia y las fronteras de Argentina y Chile.

La fiebre quintana, parecida a la llamada gripa y causada por la *R. quintana*, fue encontrada por nosotros, por primera vez, en las Américas. Vinson logró cultivar esta rickettsia en medios sintéticos, partiendo de nuestros casos clínicos y dimos las pruebas de la especificidad de los cultivos y de la validez de este descubrimiento: estos trabajos merecieron el Premio Zinsser de la Universidad de Harvard. Hemos comprobado con Velasco la existencia en el Nuevo Mundo de las neorickettsias tanto en el hombre como en los animales domésticos. Este padecimiento de sintomatología compleja fue hallado en

¹ Presentado en el simposio sobre "La Investigación Científica para la Salud en México", en sesión conjunta de la Academia Nacional de Medicina y la Dirección de Investigación en Salud Pública, el 12 de mayo de 1967.

² Académico numerario, Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Africa y en el sur de Francia por Giroud del Instituto Pasteur de París. Con la ayuda de Freeman hicimos amplia pesquisa serológica de la situación de nuestro país en relación con las rickettsias, que conserva su valor como referencia para los investigadores.

Iniciamos en este país con Olarte el estudio de las salmonelas en casos de diarreas de niños, de adultos, en contaminaciones de alimentos, en animales domésticos y silvestres y artrópodos, identificando 76 especies por primera vez entre nosotros y aislando más de dos mil salmonelas. Junto con Olarte se me concedió el Segundo Premio Carnot de la Academia de Medicina por estas aportaciones. Me tocó comenzar el estudio de los coli enteropatógenos descubriendo el coli que ahora es el O 111B4, aislado posteriormente en muchas partes del mundo. Nos hemos ocupado de la epidemiología de estos gérmenes en una serie de publicaciones. Por años se habló de las diarreas de los turistas, pero faltaban estudios bacteriológicos. Gracias a la colaboración de Kean pudimos hacer un amplio y costoso estudio de estas diarreas, encontrando que se trataba, además de salmonelas y shigelas, de coli enteropatógeno, dando un aspecto especial a este tipo de diarreas. Al mismo tiempo se estudiaron por Sheaffer los virus enteropatógenos en estos turistas demostrando que no toman parte en los cuadros diarréicos de los mismos.

En estos últimos años hemos aislado cepas de toxoplasma del hombre y de animales y estudiado la epidemiología de esta importante parasitosis, ha-

ciendo más de 30 mil pruebas serológicas tanto en el hombre como en animales, teniendo actualmente una idea de la distribución de este parásito en nuestro país.

Encuestas serológicas nos han probado la existencia de 6.4% de reactivos para la *Listeria monocytógenes* en poblaciones tomadas al azar, así como la positividad para la fijación del complemento hasta del 40% para la psitacosis, en las palomas del Distrito Federal.

Con Dávalos describimos el primer caso importado de schistosomiasis; tenemos datos para pensar que es probable que esta enfermedad no se establezca en estas regiones por la ausencia de los transmisores apropiados. Con Martínez Báez y Roch, hallamos el sarcocystis en ratones de laboratorio, parásito que no se había encontrado antes entre nosotros y que es interesante en los estudios de toxoplasmosis.

Desde la época de Noguchi no se habían publicado nuevamente aislamiento de leptospiras en este país y como sabemos, a las que este autor recogió les atribuyó equivocadamente la fiebre amarilla. Hemos recogido varias cepas en ratas y al hacer un estudio serológico de más de 10 mil muestras, precisamos los lugares donde los cuadros clínicos producidos por los 80 diferentes serotipos de estos gérmenes, pueden constituir un problema sanitario. Probamos también la existencia de la peste selvática en Coahuila poniendo a México en el gigantesco reservorio de este padecimiento que existe en las Américas.

III

EPIDEMIOLOGIA DE LA COCCIDIOIDOMICOSIS EN MEXICO¹DR. ANTONIO GONZÁLEZ OCHOA²

INDISCUTIBLEMENTE la coccidioidomycosis es un padecimiento exclusivo del continente americano; los pocos casos señalados fuera de este continente o adquirieron la infección en América o no son enteramente demostrados. A pesar de que se le encontró por primera vez en Argentina, las únicas zonas de endemicidad importantes existen en los Estados Unidos de Norteamérica y en México (Fig. 1), puesto que de las recientes comunicaciones presentadas por Negroni,¹ Campins,² y Mayorga,³ en el Segundo Symposium sobre Coccidioidomycosis que tuvo lugar en Phoenix, Arizona, en diciembre de 1965, se desprende que en Argentina, Venezuela y Centroamérica, respectivamente, por fortuna esta micosis no constituye un problema significativo, y otro tanto se puede decir de los casos reportados en Ecuador por Rodríguez.

No obstante que el padecimiento fue conocido desde fines del siglo pasado

¹ Presentado en el simposio sobre "La Investigación Científica para la Salud en México", en sesión conjunta de la Academia Nacional de Medicina y la Dirección de Investigación en Salud Pública, el 12 de mayo de 1967.

² Académico numerario. Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

la primera mención en nuestro país se hizo apenas hace treinta y cinco años en esta Academia. Esa mención se debió a Cicero,⁴ con motivo de un trabajador mexicano que adquirió el padeci-



FIGURA 1

miento y fue diagnosticado en Los Angeles, California. Transcurrieron 16 años, desde el caso de Cicero, para que Madrid⁵ comunicara el primer caso au-

tóctono ocurrido en Hermosillo, Estado de Sonora. A partir de este primer caso, que adquirió el padecimiento en el país, continuaron observándose cada vez más enfermos, siendo actualmente Hermosillo, Son., Monterrey, N. L., y Torreón, Coah., los centros donde año por año se registran las casuísticas mayores de coccidioidomicosis, y no porque en esas regiones la endemidad sea mayor sino porque el conocimiento de la enfermedad en esos sitios se ha generalizado en el medio médico.

A partir de 1961, al través de un programa sistemático emprendido por el Laboratorio de Micología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales con la cooperación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de México, la Campaña Nacional contra la Tuberculosis, y algunos Centros de Salud de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, se ha venido explorando la reactividad cutánea a la coccidioidina, la que como es sabido señala la infección por *coccidioides immitis*. A la fecha se han explorado 53 entidades federativas correspondientes a la mayoría de los Estados en que se divide la República Mexicana, ascendiendo el número de sujetos estudiados a cerca de un millón, y aunque estamos distantes de tener un conocimiento cabal de la repartición de la coccidioidomicosis en México, tenemos suficiente información para saber cuáles son los Estados del país donde existe el padecimiento, cuáles están libres, y cual es la magnitud del problema en algunas de las zonas endémicas.

En esta exploración sobre la reactividad

cutánea a la coccidioidina las pruebas se practicaron, leyeron e interpretaron según el método y criterio convencionales. Para las encuestas se tomó población pura, formada por niños de 8 a 15 años prácticamente en la mitad de los sujetos explorados, y la otra mitad fue de adultos jóvenes, pero también residentes de cada Estado. Aunque en esta exploración participaron 40 personas, las variaciones y errores quedaron distribuidos al azar dentro del total de los resultados; por consiguiente se consideran como válidos. De cada Estado se tomaron algunas de las poblaciones más representativas, y dada la similitud de las cifras obtenidas los resultados fueron promediados para calcular la incidencia de la reactividad cutánea en las distintas áreas.

La Fig. 2 representa un montaje fotográfico hecho con los datos del mapa de Edwards y Palmer concerniente a la distribución de la sensibilidad coccidioidínica en los Estados Unidos de Norteamérica, y con los resultados de nuestras encuestas en México. Tanto en este mapa, como en el siguiente, se han dejado en blanco las áreas donde el número de reactores fue menor de un 5%, las que se consideraran como libres de la infección, mientras que aquellas con una reactividad mayor del 5% fueron consideradas como endémicas. Con la línea negra más delgada se marcan las zonas donde la incidencia de reactores cutáneos fue del 5 al 9.9%; con la línea negra más gruesa se significan las regiones con un porcentaje de reactores del 10 al 29.9; las manchas negras con líneas blancas

corresponden a las zonas donde el porcentaje fue el 30 al 49.9; y las manchas enteramente negras corresponden a incidencias de 50% y mayores. Con un punteado fino se marcan dos áreas del país en las cuales no se han practicado

repartición geográfica de reactores a la coccidioidina en el norte de México muestra un estrecho paralelismo, como era de esperarse, con el suroeste de los Estados Unidos; es decir, la distribución de la sensibilidad a la coccidioidi-

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LA SENSIBILIDAD A LA COCCIDIOIDINA EN LOS ESTADOS UNIDOS (Palmer et al. Disease of the Chest, 1957) Y ESTIMACION DE LA MISMA EN LA REPUBLICA MEXICANA

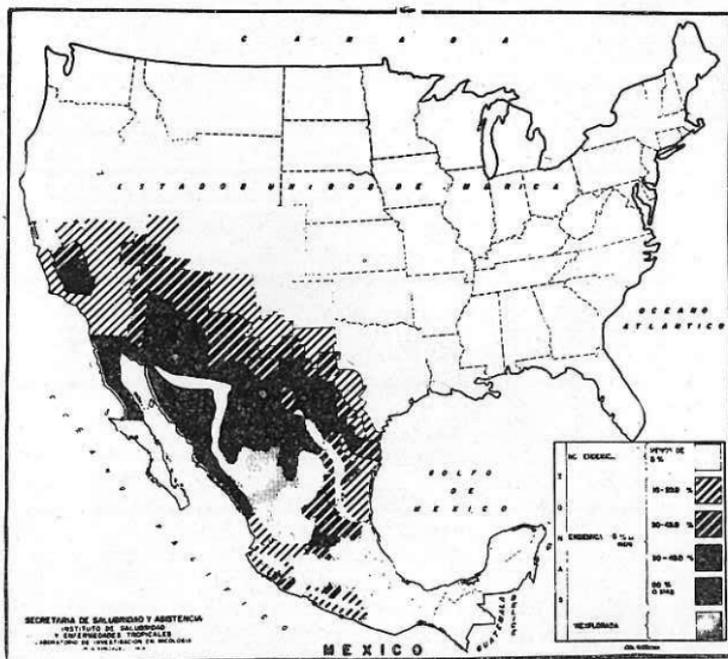


FIGURA 2

aún exploraciones coccidioidínicas, una correspondiendo al centro del país que comprende gran parte del Estado de Durango, y la otra a una extensa porción de la península de Baja California situada por debajo del paralelo 28°.

Como se advierte en esta figura, la

na es la misma por encima y por debajo de la línea divisoria de ambos países. Pero en la misma figura se aprecia que la zona de endemidad mexicana del norte desciende al este ligeramente por el litoral del Golfo de México, al oeste por el litoral el Océano Pacífico, y se

introduce por el centro del país para unirse esta faja con la del litoral del Pacífico.

En la Fig. 3 se presentan estos mismos datos, pero señalando el hecho, ya conocido, de que la sensibilidad a la coccidioidina en una zona dada disminuye al acercarse a las estribaciones de las montañas para desaparecer a determinada altura, lo mismo que al acercarse a las costas del Pacífico y del Golfo de México. La distribución geográfica de la coccidioidina en México puede dividirse en tres zonas fundamentalmente áridas con iguales o muy similares condiciones ecológicas, zonas separadas por las cadenas de montañas que forman la Sierra Madre Oriental y la Sierra Madre Occidental; pero además existen dos microáreas tropicales.

La primera zona, *la del norte*, sigue la línea fronteriza México-norteamericana. En relación con los Estados norteamericanos de California, Arizona, Nuevo México y Texas, están los correspondientes Estados mexicanos de Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas. En esta zona del norte la incidencia de la reactividad cutánea disminuye, lo mismo que en los Estados Unidos, del oeste hacia el este, de manera que en ese sentido principia por el Estado de Baja California, en la parte situada por encima del paralelo 32°; continúa por el Estado de Sonora; sigue por el Estado de Chihuahua en una faja al norte de la región montañosa de la Sierra Madre Occidental; luego sigue en la parte del Estado de Coahuila

la situada también al norte de esa serranía, disminuyendo en la parte del Estado de Nuevo León situada al norte de la Sierra Madre Oriental; y finalmente se continúa por el litoral del Golfo de México en Tamaulipas hasta el paralelo 22°.

Esta zona del norte está ligada al oeste con la del *litoral del Pacífico*, al través de la parte del Estado de Sonora situada al suroeste de la Sierra Madre Occidental; sigue por los Estados de Sonora, Nayarit y Jalisco, Colima y región limítrofe del Estado de Michoacán. También en esta zona, como en la del norte, se observa la misma disminución en la incidencia de reactores cutáneos y del noroeste hacia el sureste.

La gran zona del norte desciende por el centro del país constituyendo una tercera zona, la *Zona Central*, quedando separada de la del norte por la cadena de montañas que forman la Sierra Madre Oriental. Se inicia en la parte noroccidental del Estado de Coahuila, o sea el suroeste de la Sierra Madre Oriental; emite una prolongación al través de la denominada "comarca lagunera", región desértica de 39.000 Km², situada al suroeste del Estado de Coahuila y al noroeste del Estado de Durango; al este desciende por la faja occidental del Estado de Nuevo León, quedando separada también de la zona norte por la misma cadena de montañas de la Sierra Madre Oriental; continúa por el Estado de San Luis Potosí, y sigue por el Estado de Guanajuato, para terminar en los límites de este Estado con el de Michoacán.

Las dos regiones tropicales a que hemos aludido presentan una ecología que parecería adversa al *C. immitis*. Una de ellas corresponde al Estado de Colima y parte del Estado de Michoacán, limítrofe del primero; en esta región el por ciento de reactores es de 10 a 29.9%. La otra región tropical está situada en el Estado de Guerrero, donde se registra una incidencia de sensibilidad apenas del 5 al 9.9%. La primera región, la de Colima y parte limítrofe de Michoacán, presenta continuidad con la zona del Litoral del Pacífico; pero la segunda la del Estado de Guerrero, también sobre el litoral del Pacífico queda separada de la zona de endemicidad por la mayor parte del Estado de Michoacán. La primera de estas regiones tropicales tiene como focos principales el valle de Tecomán en el Estado de Colima y el de Apatzingán en el Estado de Michoacán; la segunda, la del Estado de Guerrero tiene como foco el valle de Arcelia. Tanto de Apatzingán, poblado de la primera región, como de Arcelia, poblado de la segunda, hemos observado coccidioidomocosis diseminadas en niños que no habían salido de esas poblaciones.

Los Estados que hasta el presente se consideran libres de infección por *C. immitis*, donde los índices de sensibilidad a la coccidioidina son menores de 5%, están señalados con blancon en los mapas (Figs. 1 y 2); corresponden a los Estados del sureste que rodean al Golfo de México, con excepción de la parte de Tamaulipas por encima del paralelo 22°, y a los del Istmo de Tehuantepec; estos Estados son Veracruz,

Tabasco, Campeche, Yucatán y Quintana Roo en el litoral del Golfo y Oaxaca y Chiapas en el del Pacífico; tampoco existiría infección por *coccidioides* en los Estados del Centro que corresponden a Zacatecas, Aguascalientes, Querétaro, Hidalgo, México y Morelos.

La ecología y la climatología de las áreas endémicas de coccidioidomocosis en México prácticamente son las mismas que las puntualizadas por Maddy y col.⁶ en su cuidadoso estudio a propósito de la "Lower Sonoran Life Zone". El asombroso paralelismo señalado por esos autores entre la distribución del arbusto conocido en los Estados Unidos como "creosota", *Larrea tridentata*, y la distribución de *C. immitis*, se verifica también en la mayor parte de las zonas mexicanas de endemicidad a la coccidioidomocosis. Los acuciosos estudios de García y col.⁷ sobre la distribución geográfica de *L. tridentata* en México, conocida como "gobernadora" se superponen en la mayor extensión de cada una de las tres zonas con sensibilización a la coccidioidina.

En la Fig. 4 se presenta también un montaje del mapa de Maddy y col.⁶ presentando la distribución de *L. tridentata* en los Estados Unidos, y del mapa de García y col.⁷ con la distribución de ese arbusto en México. Lógicamente la distribución norteamericana del arbusto se continúa con la mexicana por los Estados de Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila y Nuevo León, lo cual está en correspondencia con las áreas de mayor incidencia de

reactores a la coccidioidina; sin embargo, según los autores mexicanos, no existiría en las regiones áridas del sur de Sonora, y Estados de Sinaloa, Nayarit, Jalisco y Guerrero, extensión que forma parte de la zona endémica del litoral del Pacífico, así como tampoco en el de Tamaulipas correspondiendo a la zona del norte. Finalmente, es interesante como *L. tridentata* se extiende por el centro del país a través de los Estados de Durango, San Luis Potosí, Zacatecas, Guanajuato e Hidalgo, región en la cual con excepción de Du-

rango, San Luis Potosí y Guanajuato, donde encontramos sensibilización a la coccidioidina, el resto de los Estados con *L. tridentata* no presenta reactores a la coccidioidina.

Por otra parte es interesante señalar que las regiones áridas oaxacano-poblana al centro y al sur del país, la tehuantepeca al sur, y la yucateca al sureste, regiones que carecen de *L. tridentata*, carecen también de reactores a la coccidioidina.

Finalmente por lo que respecta a las condiciones climáticas de las dos regio-

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE *Larva tridentata* EN LOS ESTADOS UNIDOS Y MEXICO

(Maddy et al, Proc. Symp. on Coccidioidomycosis, 1957)

(García et al, An. Inst. Biol., 1960)

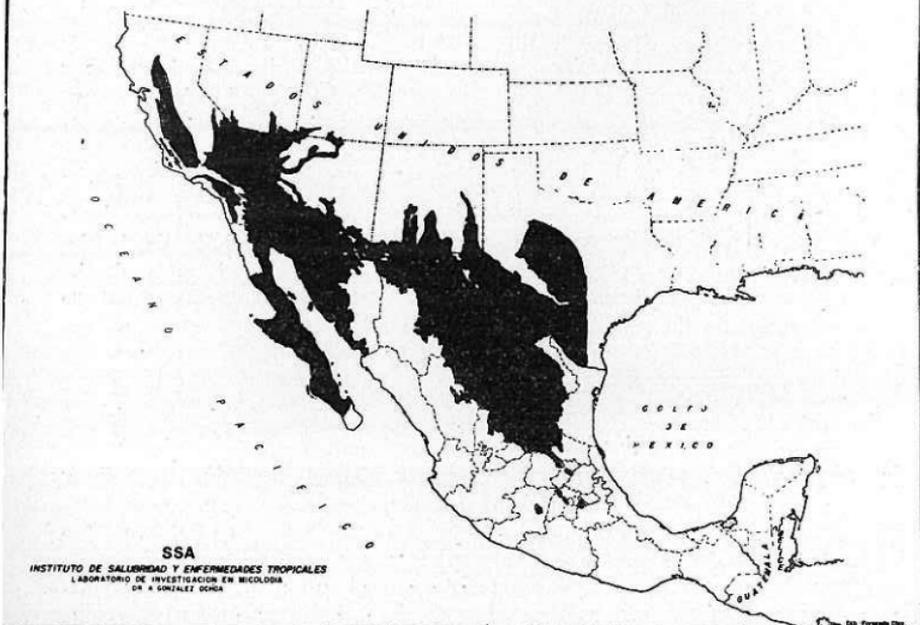


FIGURA 4

nes tropicales donde existe sensibilidad a la coccidioidina, y se han registrado casos de coccidioidomicosis, son muy semejantes en ambas. Tanto en una como en otra la temperatura media es de 28°C. la máxima extrema de 43.5°C., y la mínima extrema de 11°C.; la precipitación media en la región de Colima y Michoacán es de 717 mm., y en la de Arcelia, Gro. de 1309 mm.; la temporada de lluvia se inicia en el mes de junio y termina en octubre, para la primera región, y en la segunda es de mayo a octubre; los promedios de temperaturas estacionales son prácticamente iguales en ambas regiones, de 30.5° en primavera, de 29° en verano, de 28° en otoño y de 26° en invierno. En conclusión, son condiciones climáticas tropicales que hasta hace poco se consideraban incompatibles con la coccidioidomicosis.

RESUMEN

La distribución geográfica de la sensibilización a la coccidioidina en la República Mexicana muestra que la infección por *Coccidioides immitis* abarca una gran extensión del país. Esta distribución fue delimitada sobre la base de explorar algunas de las poblaciones más representativas de prácticamente todos los Estados. Para fijar las zonas de endemicidad se tomaron solamente como reacciones positivas aquellas de 5mm. y mayores, catalogando la intensidad de la endemia, según el porcentaje de reactivos, en cuatro grupos: de 5 a 9.9%, de 10 a 29.9%, de 30 a 49.9%, y de 50% y mayores.

La presencia de reactividad cutánea a la coccidioidina se extiende al través de tres zonas principales separadas entre sí por las cadenas montañosas de las Sierras Madre Oriental y Occidental; las características biogeográficas son semejantes a las de las áreas endémicas de coccidioidomicosis en los Estados Unidos; pero existen además dos microáreas en regiones tropicales en las que los factores climatológicos son diferentes.

La primera zona, la del *norte*, colinda con la zona de endemicidad norteamericana, y, lo mismo que en ese país, la intensidad de la infección disminuye del oeste hacia el este. Esta zona comprende los Estados de Baja California por encima del paralelo 32°, las regiones de los Estados de Sonora, Chihuahua y Coahuila situadas al noreste y al norte de la Sierra Madre Occidental, sigue en la parte del Estado de Nuevo León situada al norte de la Sierra Madre Oriental, y continúa por el litoral del Golfo de México hasta el paralelo 22° al través del Estado de Tamaulipas. En la segunda zona, la del Litoral del Pacífico, la intensidad de la infección disminuye del noroeste hacia el sureste, comprende la parte del Estado de Sonora situada al suroeste de la Sierra Madre Occidental, desciende por los Estados de Sinaloa, Nayarit, Jalisco y termina en Colima. La tercera zona, la *central*, está separada de la del norte por la Sierra Madre Oriental; en ésta la intensidad de la infección disminuye de norte a sur; comprende la parte de los Estados de Coahuila y Nuevo León situadas al

suroeste de la Sierra Madre Oriental, continúa por Durango, San Luis Potosí y termina en el Estado de Guanajuato. Las dos zonas tropicales, que presentan una ecología diferente, son la de Colima y parte limítrofe del Estado de Michoacán, y la del Estado de Guerrero; la primera presenta continuidad con la zona del litoral, pero la segunda, también sobre el litoral del Océano Pacífico, está aislada. En todos los Estados que forman las zonas mencionadas, incluyendo las dos tropicales, se han registrado casos autóctonos de coccidioidomicosis.

La ecología y climatología de las zonas endémicas de coccidioidomicosis en México, con excepción de las dos situadas en regiones tropicales, presentan características similares a las de las áreas endémicas en los Estados Unidos, y se superponen, hasta cierto punto, con la distribución de la *Larrea tridentata* en México.

La casuística de coccidioidomicosis tomada de tres centros hospitalarios, situados en cada una de las tres zonas

endémicas principales, señalan que el padecimiento es importante.

Algunos Estados del sureste, con índices de sensibilización a la histoplasmina del 30 al 50% no presentaron reactores a la coccidioidina, o si acaso muy bajos (1.3%), y éstos con reacciones mucho menores que a la histoplasmina.

REFERENCIAS

1. Negroni, P.: "*Coccidioidomycosis in Argentina*". Proc. II Symp. on Coccidioidomycosis, Phoenix, Arizona, 1965.
2. Campins, H.: "*Coccidioidomycosis in Venezuela*". Proc. II Symp. on Coccidioidomycosis, Phoenix, Arizona, 1965.
3. Mayorga, R.: "*Coccidioidomycosis in Central America*". Proc. II Symp. on Coccidioidomycosis, Phoenix, Arizona, 1965.
4. Cicero, R.: "*El granuloma coccidioidal. Presentación de un caso clínico y consideraciones sobre esta enfermedad*". GAC. MÉD. MÉX. 63: 132, 1932.
5. Madrid, G.: "*Las micosis pulmonares*". Primera parte. Rev. Mex. Tuberc. y Resp. 9: 32, 1944.
6. Maddy, J. T., Plunkett O.; Lubarsky, A. y Egeberg, R.: "*Ecology of Coccidioides immitis*". Proc. I Symp. on Coccidioidomycosis, 1957.
7. García E., Soto C., y Miranda, F.: "*Larrea y clima*". An. Inst. Biol. Mex. 31: 133, 1961.

IV

TRATAMIENTO DE LA ONCOCERCOSIS CON UN DERIVADO DE NITROTIAZOL¹DR. MARIO SALAZAR-MALLÉN,^{2,3} Q.F.B. DOLORES GONZÁLEZ-BARRANCO³
Y Q.B.P. DAVID MITRANI LEVY³

EN UNA comunicación anterior¹ informamos acerca de la actividad microfilaricida observada "in vitro" de la sustancia derivada del nitrotiazol, la 1-(5-nitro-2-tiazolil)-2-imidazolidinona (Ambilhar[®]), utilizada con éxito en el tratamiento de la esquistosomiasis,^{2,3,4} para las microfiliarias obtenidas de la piel de enfermos parasitados por *Onchocerca volvulus*. Es el objeto del presente trabajo comunicar los resultados que obtuvimos utilizando este medicamento en el tratamiento de un número limitado de enfermos oncocercosos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se sometieron a cura nueve pacientes provenientes de la zona oncocercosa

¹ Presentado en el simposio sobre "La Investigación Científica para la Salud en México", en sesión conjunta de la Academia Nacional de Medicina y la Dirección de Investigación en Salud Pública, el 12 de mayo de 1967.

² Académico Titular.

³ Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

* El producto nos fue bondadosamente donado por CIBA de México, colaboración que deseamos agradecer.

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS
DE LA POBLACION ONCOCERCOSA

Casos	Sexo	Edad	Nódulos	Biopsia
1	Fem.	2 años	1	Negativa
2	Fem.	7 años	4	Positiva
3	Fem.	10 años	6	Positiva
4	Fem.	15 años	2	Positiva
5	Fem.	17 años	5	Positiva
6	Fem.	18 años	8	Positiva
7	Masc.	22 años	4	Positiva
8	Fem.	40 años	7	Positiva
9	Masc.	53 años	3	Positiva

del Estado de Chiapas. Como puede verse en la Tabla 1, tratóse de pacientes con edades desde los 2 a los 53 años, de ambos sexos, todos con uno o más nódulos y ocho con biopsia positiva para microfiliarias de *O. volvulus*. (Tabla 1).

Se hizo a cada paciente un examen clínico general, insistiendo en la identificación y en la determinación de las características físicas de cada nódulo y registrándose en esquemas para el efecto su localización, adherencia, consistencia y tamaño. Las biopsias de los dos hombros y de las dos caderas, fueron practicadas siempre por la misma persona y a las mismas horas del día

con el objeto de no perturbar los resultados por hacer las investigaciones en condiciones diferentes de temperatura.⁵

Previamente a la administración del medicamento se practicaron en todos los pacientes biometría hemática, examen general de orina y estudio coproparasitoscópico y en seis se hicieron determinaciones de bilirrubinas directa e indirecta, de fosfatasa alcalina, de depuración de la bromosulfaleína, búsqueda de proteína-C reactiva y de precipitinas para un extracto total de onchocerca siguiendo el método de Ouchterlony.⁶

El medicamento se administró por la vía oral en tres tomas después de cada alimento, dando una dosis diaria de 25 mg/kg durante siete días. En seis casos y después de una semana de reposo, se dio otra serie de medicina igual a la primera, pero añadiendo a cada toma y para corregir las molestias observadas durante la administración de la primera serie, dosis proporcionales al peso corporal de atropina, papaverina, fenobarbital y piramidón.

Durante el curso de la investigación

los pacientes fueron examinados diariamente, investigando con especial cuidado las reacciones tóxicas producidas por el medicamento, la posibilidad de choque terapéutico (reacción de Mazzotti positiva) y el estado de los nódulos.

Terminados los tratamientos y con intervalos de 2 a 5 días se repitieron los exámenes de laboratorio y las biopsias de la piel, procediéndose a la desnodulización y al examen de los nódulos incluyendo el estudio de improntas de su contenido y el parasitológico.

RESULTADOS

1. Tolerancia para el medicamento.

El "Ambilhar" produjo desde las primeras tomas y a todos los enfermos cefalea; en dos náuseas, dolor epigástrico y diarrea, disminución del peso en cinco y en la mayoría anorexia y astenia (Tabla 2).

Todas las anteriores molestias se corrigieron, sin embargo, cuando con la segunda serie se suministraron medicamentos correctores de los efectos colaterales e indeseables.

TABLA 2
MANIFESTACIONES INDESEABLES POR EL TRATAMIENTO

Enfermos*	Peso antes	Peso después	Anorexia	Astenia
1	7.500	9.000	+	+
2	9.500	10.500	+	+
3	19.500	19.500	+	+
4	29.000	31.000	—	—
5	40.500	38.750	—	—
6	37.500	34.750	+	+
7	39.000	38.000	+	+
8	32.000	30.250	++ +	++ +
9	52.500	49.500	+	+

* Cefalea en todos los enfermos, intensa en el número 8. Náusea en el caso número 8, con vómito en el número 1. Diarrea en los enfermos números 8 y 9.

TABLA 3
ALTERACIONES LEUCOCITARIAS Y SEROLOGICAS

Caso	Leucocitos		Eosinofilos		Precipitinas	
	1*	2**	1*	2**	1*	2**
1	—	—	—	—	—	—
2	12050	—	43%	—	—	—
3	12450	22400	43	58	—	—
4	22250	28000	24	—	—	—
5	7500	21100	51	55	—	—
6	10555	15750	14	28	—	—
7	10850	30800	45	30	—	—
8	15300	43500	60	67	—	+
9	10750	21950	16	10	—	+

* 1 Antes del tratamiento.

** 2 Después del tratamiento.

2. *Efecto sobre los exámenes de laboratorio.* En ningún paciente se observaron cambios imputables a sufrimiento hepático y en dos se presentó con carácter transitorio albuminuria. La proteína-C reactiva que desde antes del tratamiento existía en tres casos, desapareció después en uno y disminuyó de intensidad en otro, permaneciendo sin cambio en el tercero. En los seis casos restantes se mantuvo, como antes del tratamiento, negativa.

Los leucocitos aumentaron siempre de número, sin que se alterara la fórmula leucocitaria y en dos casos apa-

recieron precipitinas para oncocerca (Tabla 3).

3. *Efecto sobre los parásitos intestinales.* Todos los pacientes tenían quistes de protozoarios o huevecillos de helmintos en el excremento antes del tratamiento. En los portadores de ascárides se verificó la eliminación de gusanos adultos y la ulterior desaparición de los huevecillos. El medicamento tuvo asimismo un efecto negativizante tratándose de los quistes de amibas y otros protozoarios, pero no influyó sobre el hallazgo de huevecillos de necator, ni sobre los de tricocéfalo.

TABLA 4
INFLUENCIA DEL AMBILHAR SOBRE LOS NODULOS ONCOCERCOSOS

Casos	Número de nódulos	Desaparecieron	Reducción del tamaño	Libres
1	1	No	Sí	Sí
2	4	No	Todos	Todos
3	6	No	Todos	Todos
4	2	No	Todos	Todos
5	5	No	Todos	Todos
6	8	No	Todos	Todos
7	4	No	Todos	Todos
8	7	1	Todos	Todos
9	3	3	Todos	Todos

TABLA 5

OBSERVACIONES MICROSCÓPICAS DE LOS NODULOS ONCOCERCOSOS

	Tratados		Sin tratar	
Pared adelgazada	17	42,5%	4	8%
Infiltración leucocitaria	25	62,5%	7	14%
Tubos uterinos vacíos	2	5 %	0	0%
Vacíos en partes	11	27,5%	0	0%
Microfilarias anormales	22	55 %	9	18%
Sin microfilarias	14	35 %	1	2%
Huevecillos anormales	34	85 %	3	6%
Sin huevecillos	2	5 %	0	0%
Número total	40		50	

4. *Influencia sobre los nódulos oncocercosos.* Los pacientes sumaban antes del tratamiento un total de 40 nódulos, observándose desde los primeros días de medicación cómo en todos los casos las tumoraciones perdieron su adherencia a los planos profundos, para disminuir luego de tamaño y llegar en el caso de cuatro a desaparecer (Tabla 4).

En el aspecto microscópico, y como puede verse en la Tabla 5, se observó en comparación con el estudio de 50 nódulos obtenidos de enfermos no tratados, la tendencia al adelgazamiento de la pared nodular, la abundancia de pócitos con imágenes de adherencia a los parásitos (Figs. 1 y 2), tendencia en

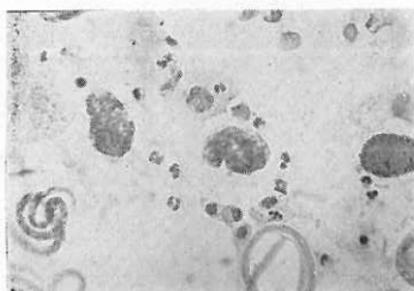


FIG. 2. Se ve un huevecillo nuclear amorfo y rodeado de fagocitos.

algunos casos al vaciamiento de los tubos uterinos y, especialmente alteraciones de los huevecillos y de las microfilarias.

5. *Influencia sobre las microfilarias*

TABLA 6

BIOPSIA ANTES Y DESPUES DE LOS TRATAMIENTOS

Casos	Antes	Después 1er. trat.	Después 2o. trat.
1	0	0	—
2	44	51	—
3	10	15	2
4	79	45	166
5	305	33	49
6	49	1	3
7	53	2	—
8	25	16	0
9	60	43	30

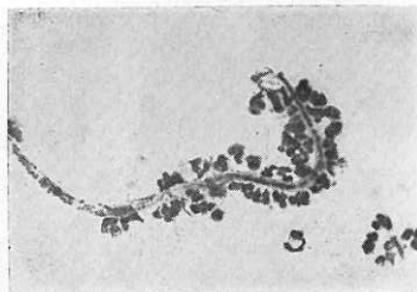


FIG. 1. Los leucocitos se adhieren y participan en la destrucción del parásito.

obtenidas mediante biopsia. Los resultados pueden observarse en la Tabla 6. En solo un paciente las microfilarias desaparecieron, en tres se redujeron considerablemente, en dos la reducción fue moderada, en uno no se vio cambio y en el último el número de larvas aumentó, pero al mismo tiempo se vieron numerosos parásitos inmóviles (muertos).

DISCUSIÓN

La ingestión en dosis moderadas de Ambilhar^R produce cefalea, astenia y síntomas gastrointestinales, los cuales harían inaceptable su ensayo en el campo de no utilizarse, como nosotros lo hicimos, medicamentos correctores de los efectos farmacológicos indeseables y aún en este último caso y en vista de lo que dice la literatura, el empleo de este medicamento en la oncocercosis o en cualquiera otra parasitosis deberá proceder con cautela.

Por otra parte nuestros datos, de acuerdo con los de otras publicaciones, no revelaron signos de agresión sobre el hígado, ni alteraciones de importancia sobre la secreción urinaria, elementos que hablan en favor del carácter relativamente inócuo del medicamento, sobre todo si se le compara con otros en cuya molécula existen metales pesados o cuya toxicidad sobre el riñón se ha verificado con lamentables resultados una y otra vez.

En otro aspecto, importa aseverar que la sustancia que nos ocupa, siendo efectiva sobre los parásitos adultos, nos parece que actúa sobre todo al nivel de su aparato reproductor, disminuyendo

la producción de huevecillos y de microfilarias y produciéndoles evidentes lesiones. De acuerdo con este estudio cuatro de los cuarenta nódulos que mostraban nuestros enfermos antes de iniciar el tratamiento desaparecieron y los treinta y siete restantes se redujeron de volumen, suceso que interpretamos, sabiendo que el producto paraliza *in vitro* a los parásitos adultos, como señal de la reducción o inhibición total y probablemente irreversible en los casos de los nódulos desaparecidos, de la actividad metabólica de los gusanos adultos.

El aumento general de leucocitos y su localización al nivel del contenido nodular, con la observación de imágenes de ataque y fagocitosis del parásito, apuntan según pensamos, hacia un efecto quimioterápico al través de una menor producción de los factores de agresión, probablemente enzimáticos; puesto que, como tuvimos ocasión de probarlo antes, la activación del parásito como resultado de su contacto con la dietilcarbamazina se expresa tanto en un aumento de su motilidad como en un incremento de la proteólisis extracorpórea, con el cortejo sintomático que en el huésped resulta en la reacción de Mazzotti positiva, con un mayor o menor grado de destrucción tisular y que en la clínica reproduce los cuadros ya conocidos y que se acompañan de la aparición de cantidades importantes de proteína-C reactiva, fenómeno que no se presentó en ninguno de nuestros enfermos.

El efecto del Ambilhar^R examinado como lo hicimos a corto plazo, es variable de un enfermo a otro y aún tra-

tándose del mismo enfermo, de un nódulo a otro, lo cual solamente es explicable conociendo la diferente absorción intestinal del medicamento y recordando que su metabolismo, es probablemente diferente de un individuo a otro. Insistimos en afirmar que nuestras observaciones solamente cubrieron el aspecto del efecto inmediato, pero que vistas en su conjunto y aún tomando en cuenta esta limitación nos parecen alentadoras, aunque parece indispensable una observación mas prolongada de los enfermos antes de concluir en definitiva sobre la utilidad de este nuevo medicamento en la oncocercosis humana.

CONCLUSIONES

1. Se utilizó el Ambilhar[®] en el tratamiento de nueve enfermos con oncocercosis, ocho de los cuales tenían biopsia positiva para microfilaria de *Onchocerca volvulus* y cada uno de los cuales presentada uno o más nódulos.

2. El medicamento administrado en dosis de 25 mg/kg por día en tres dosis fraccionadas y durante una semana fue mal tolerado, produciendo cefalea, astenia y síntomas gastrointestinales.

3. Los efectos colaterales indeseables pudieron corregirse con antiespasmódicos y analgésicos y así el Ambilhar[®] se soportó sin inconveniente administrando a los pacientes una segunda serie de sustancia, tras una semana sin medicación.

4. El tratamiento no tuvo resultados adversos para el funcionamiento hepático. En dos pacientes produjo albuminuria fugaz.

5. La administración de Ambilhar[®] no produjo choque terapéutico, ni fue acompañado de destrucción tisular juzgada mediante la investigación de proteína-C reactiva.

6. En todos los casos y bajo la influencia del tratamiento los nódulos disminuyeron de volumen. Cuatro nódulos desaparecieron.

7. Al extirpar los nódulos de los pacientes tratados se encontraron indicios de ataque al parásito con lesiones de los tubos uterinos y de los huevecillos.

8. El número de microfilarias en las biopsias se redujo importantemente en cuatro casos. Las filarias desaparecieron en uno. En dos el resultado sobre las biopsias fue dudoso y en el último (sólo ocho casos tenían biopsia positiva) se observó un aumento de los parásitos en la piel, con la aparición de numerosas larvas muertas.

9. Se concluye en la importancia de seguir investigando este medicamento u otros con una composición química y efectos comparables, con el fin de decidir su utilidad en el tratamiento en masa de la oncocercosis.

REFERENCIAS

1. Salazar-Mallén M., y González-Barranco D.: *Investigación del efecto filaricida sobre microfilarias de Onchocerca volvulus de diferentes medicamentos*. En prensa.
2. Hess, R., Faigle, J.W., y Lambert, C.: *Selective uptake of an antilbilharzial nitrothiazole compound by Schistosoma mansoni*. Nature 210: 964, 1966.
3. Jordan, P.: *Trial of Ambilhar, a nitrothiazole derivative in S. mansoni infections in Tanzania*. Brit. Med. J. 1: 276, 1966.

4. Report sobre Ciba 32'644-Ba (Ambilhar). 1965.
5. González-Barranco, D., y Salazar-Mallén, M.: *Efecto que sobre la presencia de microfilarias en la piel de oncocercos, tiene la radiación infraroja*. Salud Páb. Méx. Epoca V, 6: 4, 1964.
6. Ouchterlony, O.: *Antigen-antibody reaction in gels*. Acta Path. Microbiol. Scand. 32: 231, 1963.

V

ESTADO ACTUAL DE LAS INVESTIGACIONES SOBRE ARBOVIRUS EN LA REPUBLICA MEXICANA¹

DR. JULIO DE MUCHA MACÍAS²

EN EL AÑO de 1962 se inició en el Instituto Nacional de Virología un programa de estudios sistemáticos para investigar la probable existencia de arbovirus en nuestro país y evaluar la importancia que ellos pudieran tener en la Salud Pública.¹ Este numeroso grupo de agentes infecciosos, cuya principal característica es la de ser transmitidos por artrópodos hematófagos, se ha estudiado con profusión en diferentes partes del mundo, por lo cual se sabe la participación que ellos tienen como productores de síndromes febriles, cuadros encefalomielíticos y de las llamadas fiebres hemorrágicas. Bajo determinadas condiciones ecológicas, estos virus son capaces de causar severas epidemias y epizootias.

Los antecedentes que al respecto se tenían en México eran escasos, refiriéndose en particular a la fiebre amarilla² y a la ocurrencia de dos epizootias causadas por el virus de la encefalitis equina del este (EEE) en Tamaulipas³ y Jalisco,⁴ respectivamente.

El objeto de la presente comunicación es mencionar los conocimientos actuales que sobre arbovirus se han logrado en el Instituto Nacional de Virología desde 1962 a la fecha. Para ello, hablaremos de la metodología empleada, los resultados obtenidos y finalmente los nuevos enfoques que estamos dando a la investigación de arbovirus.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los estudios han comprendido aspectos de laboratorio y de campo. Para los primeros fue necesario incrementar la colonia de ratones hasta que se pudo disponer de un promedio de 3.000 ratones mensuales, sirviendo sus cerebros

¹ Presentado en el simposio sobre "La Investigación Científica para la Salud en México", en sesión conjunta de la Academia Nacional de Medicina y la Dirección de Investigación en Salud Pública, el 12 de mayo de 1967.

² Instituto Nacional de Virología. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

como materia prima indispensable para producir, en gran escala, cepas de virus y antígenos que se utilizan en las pruebas serológicas. Estas han sido básicamente dos: la inhibición de la hemaglutinación⁵ y la de suero-neutralización practicada en ratones y en cultivos de tejidos. Dichas pruebas han servido para investigar, en forma rutinaria, anticuerpos en el hombre y en diversas especies de animales, tanto domésticos como silvestres. Los tipos de arbovirus que se eligieron para la búsqueda de anticuerpos, fueron aquellos que estaban considerados como propios del Continente Americano.

En el laboratorio, también se han practicado sistemáticamente intentos de aislamiento de arbovirus a partir de mosquitos capturados e identificados en el campo y por otra parte, de órganos provenientes de animales como murciélagos y caballos. Los sistemas utilizados para este propósito, han sido ratones lactantes y en menor grado cultivos primarios de riñón de hamster y de células embrionarias de pollo; con éstas últimas se ha ensayado ocasionalmente la técnica de placas en agar.⁶

Otro aspecto del trabajo realizado en el laboratorio es el relativo a estudios comparativos entre la cepa del virus de la encefalitis equina de Venezuela (EEV) aislada en México y otra del mismo agente considerada como prototipo cuya procedencia es de Trinidad.⁷

En la gran mayoría de las veces, hemos participado personalmente en los trabajos de campo dirigiéndonos a diversas zonas del país para recoger el material que después se estudia en el

laboratorio. Otro fin que se persigue al trasladarse al campo, es el de conocer objetivamente la ecología del área de estudio.

Muestras de sangre provenientes de seres humanos y de distintos animales representan la mayor parte del material obtenido en el campo. Por el contrario, la captura de artrópodos no se ha hecho en la misma proporción que con los sueros sanguíneos; sin embargo cerca de 15,000 mosquitos se han investigado con fines de aislamiento de virus. Estos insectos se han capturado por aspiración directa, empleando distintos cebos, o bien por medio de trampas de luz. Una vez capturado el mosquito, se identifica, manteniéndolo en hielo seco hasta el momento de procesarlo en el laboratorio. En la Tabla 1, se puede ver el número de muestras estudiadas, señalándose su procedencia así como su naturaleza.

RESULTADOS

a) *Regiones de la República Mexicana en donde existen arbovirus.* El sureste del país es donde parece haber una mayor actividad de arbovirus. Así, en la faja costera oriental comprendida desde el Estado de Tamaulipas hasta el Territorio de Quintana Roo, se han encontrado seres humanos y animales como equinos, bovinos, aves y roedores, con anticuerpos para distintos arbovirus. Lo mismo puede decirse de los Estados de Chiapas y Oaxaca. Hacia el noroeste, tenemos resultados positivos en sueros de las especies mencionadas y que fueron obtenidos en Baja Califor-

TABLA 1

INVESTIGACION DE ARBOVIRUS EN MUESTRAS OBTENIDAS DE DISTINTAS LOCALIDADES DE LA REPUBLICA MEXICANA. 1962-1966

Naturaleza de la muestra	PROVENIENTES DE							Total
	Seres humanos	Equinos	Bovinos	Aves	Por-cinos	Roedores	Murcié-lagos	
Plasmas o sueros	4,373	512	543	1,018	150	58	36	6,690
Visceras	5	14	1	—	—	—	168	188
Artrópodos hematófagos				15,000	mosquitos			500 (lotes)

nia Norte, Sonora, Sinaloa, Nayarit y Jalisco. En la meseta central, a pesar de que existen determinadas áreas cuya ecología es aparentemente propicia para los arbovirus, llama la atención la negatividad en todas las muestras estudiadas. Probablemente en la meseta central y por lo tanto en el valle de México, hay factores como la altura que expliquen este resultado.

Faltan por estudiar los Estados de Coahuila, Nuevo León, Durango y Zacatecas en el norte y en la costa occidental los de Colima, Michoacán y Guerrero. En Chihuahua, se han investigado sueros de seres humanos, pero los resultados no han permitido dilucidar el tipo de arbovirus responsables de las reacciones positivas y sólo se puede decir que allí existe uno o varios virus del grupo B.

b) *Tipos de arbovirus que existen en la República Mexicana.* Entre los numerosos arbovirus, tienen especial importancia los encefalítógenos. De estos,

por lo menos 5 causan o han provocado infecciones en México; ellos son: los virus de las encefalitis equinas del este, oeste y Venezuela (EEE, EEO, y EEV), así como el de la encefalitis de San Luis (ESL) y el llamado Ilheus. Salvo la actividad mencionada del virus de la EEE en otros años, parece, que al igual que el virus de la encefalitis equina del oeste, la incidencia de infecciones de estos dos arbovirus para el hombre, en la actualidad, es baja, como se ha demostrado principalmente en Sonora⁸ y Veracruz.⁹ En cambio las encuestas realizadas en aves de Veracruz⁹ y de Nayarit,¹⁰ revelan un mayor porcentaje de infecciones en aves no migratorias.

El virus de la EEV es el que actualmente tiene mayor interés por su amplia difusión y por los problemas que ha provocado. En 1962, se obtuvo, por primera vez en México, evidencia serológica de su actividad al demostrarse la participación que tuvo en un pequeño brote de encefalitis ocurrido en seres

humanos de Campeche.¹ Al año siguiente, fue posible aislarlo en el área de Sontecomapan cercana al lago de Catemaco, utilizando para ello hamsters centinelas que adquirieron el virus en la naturaleza.¹¹ En toda la zona costera del Golfo de México,¹² así como en Chiapas y Jalisco⁷ hemos demostrado anticuerpos para este virus en seres humanos. Durante los meses de junio y julio de 1966, el virus de la EEV produjo una epizootia en el área comprendida entre el sur de Tamaulipas y el norte de Veracruz. Dicha epizootia se presentó en aproximadamente 1,000 equinos, de los cuales murieron alrededor del 30%.¹³ Los estudios que se efectuaron a propósito de esta epizootia, además de involucrar al virus de la EEV como agente etiológico, arrojaron otro resultado de gran interés en relación a la epidemiología del padecimiento en México, ya que fue posible determinar el reservorio que resultó ser una rata cañera de la especie *Sigmodón hispidus*.

Otro virus de gran difusión en México es el de la ESL. Lo mismo se encuentra infectando al hombre y a los animales del noroeste del país⁸ que en poblaciones del sur de la República como Tlacotalpan en el Estado de Veracruz.¹⁴ También se han encontrado anticuerpos neutralizantes para este arbovirus en aves no migratorias de San Blas, Nay.¹⁰ A pesar de esta situación, sólo se ha diagnosticado un caso humano, el primero en México, de ESL. Ello ocurrió en 1964 y se trató de un caso importado de Houston en donde había una epidemia provocada por el virus.

La persona, que arribó a México durante el periodo de incubación de la enfermedad, presentó en el puerto de Acapulco, la sintomatología clara de encefalitis. Al poco tiempo falleció y fue posible hacer el diagnóstico apoyándose en bases clínicas, epidemiológicas y sobre todo desde el punto de vista histopatológico y serológico.¹⁵ La presencia de un caso importado como el que relatamos no tiene importancia en relación a que se constituya fuente de contagio para los habitantes de nuestro país, ya que se conoce perfectamente que la transmisión del virus de la ESL se hace por medio de mosquitos que lo han adquirido de los reservorios, los que están representados por diferentes especies de aves.¹⁶ Es decir, que la transmisión de hombre a hombre por medio del mosquito es un evento que difícilmente sucede.

Acerca del virus Ilheus podemos decir que predomina fundamentalmente en el sureste del país, sobre todo en el área henequenera de Yucatán.¹⁷

Otros arbovirus no encefalitógenos también se encuentran en México. Es el caso de un virus del grupo Bunyamwera aislado en Veracruz, al que se denominó virus *Tlacotalpan*.¹⁸ Aunque las encuestas serológicas indican que infecta al hombre y a los caballos del sureste del país, todavía permanece como una incógnita su papel en la patología humana o veterinaria.

Los estudios dirigidos al análisis comparativo de las cepas del virus de Venezuela, la de México y la de Trinidad, revelaron características similares entre ellas, excepto en la capacidad de produ-

cir placas en agar, ya que hay diferencias en tamaño, morfología y tendencia a confluir de las placas que ambos virus producen. Este fenómeno puede deberse a la diferencia en el número de pases que una y otra tienen en el ratón o en los cultivos celulares. Sin embargo, esa diferencia también puede obedecer a un grado de atenuación originado por caracteres genéticos distintos.⁷ Esta última hipótesis se ve apoyada por la aparente benignidad de las infecciones causadas por el virus de la EEV en los seres humanos de México.

El objetivo primordial que perseguimos al través de estas investigaciones, es el de trazar completamente el mapa epidemiológico de las infecciones por arbovirus en la República Mexicana. Para conseguirlo, es necesario continuar las encuestas en las ya pocas entidades del país que permanecen inexploradas al respecto. Por otra parte, pensamos iniciar nuevos estudios para investigar arbovirus transmitidos por garrapatas, ya que hasta ahora, sólo hemos enfocado el problema en relación a aquellos arbovirus que tienen como vectores a los mosquitos. Finalmente, hemos comenzado a explorar la posible participación que los arbovirus tienen en ciertos trastornos mentales que aparecen a consecuencia de infecciones subclínicas o no encefalíticas causadas por estos virus. En este sentido, disponemos ya de resultados muy alentadores para insistir en lo que podría ser un vasto y nuevo campo de investigación.

Por lo dicho, es innegable la existencia de arbovirus en México. Afortunadamente, hasta la fecha no han provo-

cado graves problemas de salud pública; sin embargo estos virus constituyen una amenaza latente, por lo cual es indispensable conocer a fondo su situación en México.

REFERENCIAS

1. De Mucha-Macias, J.: *Infecciones por virus Arbor. Estudios realizados en el Instituto Nacional de Virología de la Secretaría de Salubridad y Asistencia*. GAC. MÉD. MÉX. 39: 415, 1963.
2. Bustamante, M.: *La fiebre amarilla en México*. Rev. Soc. Mex. Hist. Nat., 2: 97, 1941.
3. Téllez Girón, A. y Valdés Ornelas, O.: *La presencia del virus tipo Este de la encefalomiélitis equina en la epizootia ocurrida en el Estado de Tamaulipas, México*. Rev. Soc. Mex. Hist. Nat., 2: 251, 1941.
4. Méndez Martínez, O. y Beltrán Arreola, S.: *Estudio epidemiológico de un brote de encefalitis, registrado en el rancho "Las Piedras", municipio de Talpa, Jal., durante los meses de noviembre y diciembre de 1949*. Bol. Epidemiol. 14: 43, 1950.
5. Clarke, D. H., y Casals, J.: *Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses*. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 7: 561, 1958.
6. Nagai, K., Sather, G. y Hafmon, W. Mc D.: *Plaque studies with certain Group B Arboviruses. III. St. Louis Virus in chick embryo tissue culture*. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 118: 1065, 1965.
7. de Mucha-Macias, J. y Morilla, A.: *Encefalitis equina de Venezuela. Estudio de una cepa aislada en México*. Rev. Invest. Salud Publ. (Méx.), 1967.
8. Reeves, W. C., Ortiz Mariotte, C., Johnson, H. N. y Serivani, R. E.: *Encuesta serológica sobre los virus transmitidos por artrópodos en la zona de Hermosillo, México*. Bol. Of. San. Pan. 52: 228, 1962.
9. Scherer, W. F., Campillo-Sainz, C., de Mucha-Macias, J., Rubio-Brito, R., Miura, T., Dickerman, R. W., Warner, D. W. y Dyer, M.: *Serologic survey for neutralizing antibodies to Eastern equine and Western equine encephalitis viruses in man, wild birds and swine in*

- southern México during 1961. Am. J. Trop. Med. & Hyg., 15: 211, 1966.
10. de Mucha-Macias, J., Dickerman, R. W. y Rubio-Brito, R.: *Infecciones por Arbovirus en aves de México*. 1963. Publicación pendiente.
 11. Scherer, W. F., Dickerman, R. W., Wong Chía, C., Ventura, A., Moorhouse, A., y Geiger, R.: *Venezuelan equine encephalitis virus in Veracruz, Mexico and the use of hamsters as sentinels*. Science, 145: 274, 1964.
 12. de Mucha-Macias, J., Sánchez-Spindola, I. y Campillo-Sainz, C.: *Venezuelan equine encephalomyelitis antibodies in human beings of South eastern Mexico*. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 15: 364, 1966.
 13. de Mucha-Macias, J.: *Encefalitis equina de Venezuela en Tamaulipas, Mex.*, Rev. Invest. Salud Públ. (Mex.) 26: 276, 1966.
 14. de Mucha-Macias, J.: *Estudios epidemiológicos sobre virus arbor en el sureste de México*. Salud Publ. Mex. 5: 523, 1963.
 15. de Mucha-Macias, J. y Dávalos-Mata, A.: *Un caso humano de encefalitis de San Luis, procedente de Houston, Tex.* Salud Publ. 7: 459, 1965.
 16. Hammon, W. M., Reeves, W. C. y Sather, G. E.: *Western equine and St. Louis encephalitis viruses in the blood of experimentally infected wild birds and epidemiological implications of findings*. J. Immunol. 67: 357, 1961.
 17. Campillo-Sainz, C.: *Incidencia de infecciones por arbovirus encefalitógenos en México*. Salud Publ. Mex. 7: 385, 1965.
 18. Scherer, W. F., Campillo-Sainz, C., Dickerman, R. W., Díaz-Nájera, A. Madalengoitia, J.: *Isolation of Tlacoalpan virus, a new Bunyamwera group virus from Mexican mosquitoes*. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 1967. En prensa.

VI

EL REGISTRO NACIONAL DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
EN LA INVESTIGACION¹DR. GABRIEL ALVAREZ FUERTES²

EL DÍA 3 de mayo de 1959 la Secretaría de Salubridad y Asistencia funda el Registro Nacional de Anatomía Patológica y el 26 de junio de ese mismo año inaugura sus actividades invitando a una reunión a los especialistas de esta rama de la medicina y a los dirigentes de las asociaciones de patólogos, para conocer los problemas y elaborar los programas adecuados. Desde entonces el Registro Nacional de Anatomía Patológica ha trabajado con entusiasta continuidad y sus esfuerzos han cubierto ya una parte considerable de su programa inicial (Fig. 1).

Las actividades del Registro desde su fundación se enfocaron de manera particular al adiestramiento del personal, tanto de médicos anatomopatólogos como de técnicos de laboratorio, con miras a crear una red de información en los diferentes Estados de la República, pretendiendo con ello obtener datos de adecuada valoración estadística y de

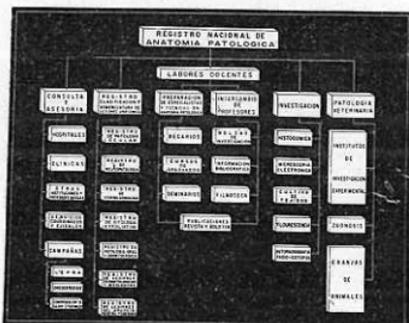


FIGURA 1

gran importancia en relación con la distribución geográfica de las enfermedades. Para realizar este trabajo el Registro cuenta actualmente con patólogos egresados de sus aulas que son los encargados de las delegaciones en Hermosillo y Cd. Obregón en Sonora; Zacatecas, Querétaro, Cd. Juárez, Chih., Tlaxcala, Poza Rica y Jalapa, Ver., Villahermosa, Tab. y Tuxtla Gutiérrez, Chis.; además nuestra institución se encuentra asociada con centros de docencia y hospitales en Chihuahua, Torreón, Guadalajara, Morelia y Veracruz, que mantienen relaciones de cooperación con la Central del Registro en el Distrito Federal (Fig. 2); este tipo de organización facilita el mejor conociemien-

¹ Presentado en el simposio sobre "La Investigación Científica para la Salud en México", en sesión conjunta de la Academia Nacional de Medicina y la Dirección de Investigación en Salud Pública, el 12 de mayo de 1967.

² Académico numerario, Registro Nacional de Anatomía Patológica, Secretaría de Salubridad y Asistencia.



FIGURA 2

to de la patología regional o zonal y está destinada a realizar diagnóstico, valoración estadística y estrecha colaboración con los Servicios de Salud Pública en Estados y Territorios y con la Dirección de Educación Profesional en Salud Pública a través de la Dirección de Investigación. Es además órgano de consulta y establece lazos de cooperación amistosa con diferentes universidades y escuelas de medicina y con hospitales y centros de salud dependientes de la Secretaría de Salubridad y Asistencia. Además de prestar esta colaboración, el Registro recibe en consulta material de investigación de las diferentes campañas que mantiene la Secretaría de Salubridad y Asistencia y especialmente en las de lepra, oncocercosis y pinto; ha prestado servicio de investigación en casos de emergencia epidémica (histoplasmosis).

La institución ha tenido en sus 7 años de vida activa una primera etapa en la que sus esfuerzos fundamentales han sido dirigidos para la formación de médicos especialistas en anatomía patológica y técnicos de laboratorio, per-

sonal necesario para su integración. De ellos mencionaremos solo estos datos globales: se han formado 28 médicos anatomopatólogos; 58 técnicos de laboratorio y 4 citotecnólogos para la Campaña contra el Cáncer.

La anatomía patológica está hoy en día ampliando sus límites y sus capacidades; ya no se exige al anatomopatólogo que juzgue solo sobre la naturaleza de las enfermedades desde el punto de vista de la morfología; se exige de él capacidad suficiente para establecer relaciones anatomoclínicas; la aplicación de variadas y modernas técnicas de investigación están actualmente bajo su responsabilidad; por esta razón el Registro Nacional de Anatomía Patológica se preocupa por estimular el progreso de las ciencias básicas de la medicina que corresponden con los fundamentos científicos de la anatomía patológica. Las autoridades de la Secretaría de Salubridad y Asistencia han dotado al Registro de los laboratorios actuales que cuentan con instalaciones especiales para la investigación en las ramas de histoquímica, microscopía electrónica, citogenética, patología y cirugía experimentales y citología exfoliativa, además de otras que permiten la investigación por las técnicas de fluorescencia e histocromatografía y cuenta con las facilidades de una granja de animales que son utilizados con fines de investigación.

Los primeros frutos de estas recientes instalaciones han correspondido al Departamento de Patología Experimental publicando: modelo experimental de lesiones oculares por *Cándida albicans*;¹ técnicas de coloración especiales para la

demostración de hongos en los tejidos y demostración de fina estructura intracelular de los blastomícis;² desarrolla actualmente métodos experimentales en perros para el estudio de la fina circulación intrahepática; ha iniciado con las técnicas de hitocromatografía en placa fina el estudio de los lípidos en la lepra experimental y en algunas alteraciones metabólicas hepáticas.

Ha realizado estudios histológicos sobre la acción de un inhibidor de la deshidrogenasa láctica en tumores mamaros experimentales³ y colaborando en diferentes trabajos de investigación de los que sólo mencionaremos algunos: síndrome de Herman;⁴ estudio de biopsias de encías en enfermos diabéticos y prediabéticos;⁵ un manual de técnicas para microscopía electrónica;⁶ estudios preliminares de cariotipo en enfermos diabéticos y prediabéticos;⁷ lesiones coriorretinianas producidas por Laser en monos y conejos⁸ y en colaboración con el Laboratorio del B.C.G. de la S.S.A., se estudiaron las características histológicas de la reacción cutánea al BCG y de las lesiones pulmonares;^{9, 10} se ha reunido material en los diferentes registros que nos han permitido publicar datos originales sobre función testicular;¹¹ displasias epiteliales y carcinoma *in situ*,^{12, 13} embarazo tubario¹⁴ y tumores mamaros¹⁵ e histología de los prurigos.¹⁶ El trabajo de investigación cubre otras áreas de gran importancia en la Salud Pública y de ellas en forma especial citaremos el estudio y registro de lesiones neoplásicas. Actualmente, en la campaña de diagnóstico temprano de cáncer cérvico uterino toman parte ac-

tiva tres grupos entusiastas: uno en el Estado de Sonora con sede en las ciudades de Obregón y Hermosillo; otro grupo piloto, realiza estudios de estadística y epidemiología en el Estado de Zacatecas; y el tercero en el Distrito Federal en el Centro Materno Infantil "Maximino Avila Camacho". En todos ellos los patólogos egresados del Registro han tomado parte en la organización y son los encargados del diagnóstico citológico e histológico.

Por otra parte se iniciaron en 1965 las publicaciones de trabajos de investigación clínica de las delegaciones del Registro; especialmente citaremos por su importancia el hallazgo de casos pocos comunes y de importancia tales como leishmaniasis nodular generalizada en Tabasco, las coccidiodomcosis en Sonora y valiosos análisis de alteraciones genéticas en casos de pseudohermafroditismo en Hermosillo, Son.

En la actualidad el Registro Nacional de Anatomía Patológica tiene relaciones de cooperación con la Organización Mundial de la Salud, en los Registros de Tumores de Tejidos Blandos y en el Registro de los Tumores Mamaros; el primero con sede en Washington en el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, bajo la dirección del Dr. Franz M. Enzinger, y el segundo en Londres bajo la dirección del profesor Robert Scarff.

Para impulsar los trabajos de investigación, tanto clínica como epidemiológica y de distribución regional o geográfica de las enfermedades, el Registro edita índices de información bibliográfica y cuenta con una bien dotada bi-

biblioteca-hemeroteca de la especialidad puesta al servicio de los patólogos de México y ha editado un catálogo bibliográfico de su acervo que distribuye profusamente entre los interesados en la investigación en el campo de la patología.

Como se ve, por lo antes mencionado el Registro Nacional de Anatomía Patológica inició sus actividades con la idea primordial de que sus esfuerzos fueran enfocados principalmente a la docencia en anatomía patológica y dejar establecidas con personal entrenado especialmente, las bases de organización y desarrollo actual y futuro. Ahora, las autoridades superiores de la Secretaría de Salud y Asistencia, con una clarísima visión de lo que es la anatomía patológica, han dado su apoyo eficaz para crear los laboratorios de investigación que en la actualidad y más aun en un futuro próximo completaran esta importante fase de nuestro desarrollo.

REFERENCIAS

- Juárez Vergara, P., Alvarez Fuertes, G., De Buen S., González Ochoa, A., y Santos, R.: *Lesiones oculares en la inoculación experimental con Candida albicans*. Ann. Soc. Méx. Oftal. 234, 1964.
- Alvarez Fuertes, Martínez Báez, M. y Juárez Vergara, P.: *Variantes a las técnicas de Gomori-Grocott y ácido peryódico-Schiff para tinción de la pared y de la estructura interna de algunas variedades de hongos*. Rev. Invest. Salud Públ. 26: 79, 1966.
- Carvajal Sandoval, G.: *Diseño, síntesis y estudio del efecto antitumoral de un inhibidor de la deshidrogenasa láctica*. Tesis Doctoral. México, 1965. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I.P.N.
- García Alonso, H.: *Síndrome de Herman*. Boletín Asoc. Mex. de Patólogos. 4: 2, 1966.
- Salazar Negrete, P.: *Estudio de biopías de encía en pacientes diabéticos y pre-diabéticos. Con relación especial a las alteraciones vasculares*. Tesis. U.N.A.M. México, 1966.
- Vieyra Solís, C. S.: *Estudio de las técnicas para preparación de tejido en microscopía electrónica*. Tesis. U. N. A. M. Facultad de Medicina. México, 1966.
- Tsutsumi Fujiyoshi, V. K.: *Estudio del cariotipo en pacientes diabéticos y pre-diabéticos*. Tesis. U. N. A. M. Facultad de Medicina. México, 1967.
- Santos R., De Buen S., y Abraham, R. J.: *Chorioretinal lesions produced by laser on monkeys and rabbits*. Am. Journal of Ophthalmology. 61: 2, 1966.
- Sánchez Celis, H.: *Características histológicas de la reacción cutánea al BCG, en cobayos tuberculino positivos*. Tesis, I.P.N. Escuela Superior de Medicina, México, 1966.
- Arreola Alcalá, J.: *Lesiones pulmonares con bacilos BCG*. Tesis, I. P. N. Laboratorio del B. C. G., S. S. A., México, 1966.
- Alvarez Fuertes, G.: *Biopsia funcional del testículo*. Presentado en la Asociación Mexicana de Patólogos, julio de 1966.
- Alvarez Fuertes, G.: *Displasias epiteliales y carcinoma del cérvix*. V. Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. En Prensa.
- Alvarez Fuertes G., Antúnez, O., y Patrón, A.: *Mil casos consecutivos con estudio citológico en pacientes embarazadas que asisten a la consulta del centro Materno Infantil 'Gral. Maximino Avila Camacho' de México, D. F.* Presentada en Soc. Med. del Centro Materno Infantil M. Avila Camacho, marzo de 1967.
- Antúnez, O., Alvarez Fuertes, G., y Escalante Legarreta, M.: *Embarazo tubarico*. (Estudio descriptivo de los hallazgos clinicopatológicos). Acta Médica. 1: 2, 1965.
- De La Peña Pradis, D.: *Fibroadenoma gigante de la mama con metaplasia cartilaginosa y ósea*. Trabajo presentado en la Reunión anual de Provincia. Asoc. Mexicana de Patólogos, Veracruz, 1965.
- González Sánchez, H.: *Histopatología de los prurigos*. Tesis, U.N.A.M. México, 1967.
- Alvarez Fuertes, G.: *El Registro Nacional de Anatomía Patológica Salud Pública de México*. 7: 527, 1965.