

Influencia de la estricnina en la evolución de la tuberculosis experimental en el curiel (cobayo)

Por los Dres.:

K. Agopian (1) I. Kiriiv (*) J. Milencov (*) N. Yanev (*)

Este trabajo es la continuación de uno anterior que se publicó con el título de "Observaciones sobre la estructura y mecanismo patogénico de tuberculosis experimental en páncreas de perro".

Nuestros primeros trabajos efectuados en perros con diferentes bases funcionales o fisiológicas, mediante el uso de elementos que actúan sobre el sistema nervioso tales como la estricnina, cafeína, atropina y denervación del páncreas mostraron diferentes modos de evolución del proceso tuberculoso. Es de notar el hecho que el tratamiento por estricnina provoca un desarrollo más rápido y grave del proceso tuberculoso comparándolo con el del resto de los otros medicamentos y procedimientos experimentales usados anteriormente, así como el del grupo patrón o control.

El motivo que ocupa este trabajo es destacar las observaciones recogidas de curieles inoculados experimentalmente con T.B. y tratados con estricnina. Utilizando esta droga nosotros esperábamos encontrar un acortamiento del período evolutivo de la enfermedad.

Al realizar nuestras experiencias primeras en perros (con denervación del páncreas, atropina, cafeína, etc.) observamos que al administrar además la estricnina ésta provocaba el desarrollo de la T.B., en el páncreas que no habíamos logrado con los otros procedimientos citados, lo que nos llamó la atención sobre el efecto inesperado de esta droga sobre el proceso tuberculoso. Este hecho nos

1 Del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "I. P. Pavlov". Bulgaria.

llevó a realizar las experiencias, objeto del actual trabajo utilizando curieles tuberculosos (más sensibles a la T.B.) administrándoles estriquina solamente.

MÉTODOS

Las investigaciones se realizaron en 64 curieles de 300 a 800 gms. de peso, que se

Fig. 2.—Páncreas proceso T. B.

dividieron en tres grupos de acuerdo con la dosis de estriquina utilizada:

Grupo I: Grandes dosis: 1 mlg. x Kg. de peso.

Grupo II: Dosis mediana: 0.4 mlg. x Kg. de peso.

Grupo III: Dosis pequeña: 0.1 mlg. x Kg. de peso.

Cada grupo estuvo constituido por 18 curieles y 10 curieles como "control".

El proceso tuberculoso se provocó mediante la inoculación de bacterias tuberculosas humanas en una cantidad de 0.02 mlg. en Ice intramuscular y en la cara interna del muslo derecho. La estriquina se administró diariamente hasta el momento del sacrificio del animal; solamente se dejó de administrar la droga el 8vo. día para continuarla los subsiguientes.

Como elementos de juicio se tomaron la temperatura, el estado general y principalmente las alteraciones macro y microscópicas. Parte de los animales se sacrificaron al décimocuarto día y el resto a los 21. Se puso especial interés en el estudio macroscópico: del sitio de inoculación, de los ganglios regionales, el aspecto del bazo, hígado y de los pulmones.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

El resultado microscópico de los exámenes efectuados se encuentra en el 1er. cuadro. En el mismo se ve que la diseminación del proceso tuberculoso afecta los pulmones, hígado, bazo y páncreas. Los riñones y el corazón no estaban envueltos en el proceso.

Haciendo una comparación entre los diferentes grupos llamó la atención que la más grave diseminación y desarrollo del proceso tuberculoso correspondió entre los diferentes animales al grupo 1 (tratado con grandes dosis de estriquina). En este grupo el proceso se caracterizó por múltiples tubérculos miliares, con necrosis central en

Fig. 4.—El mismo páncreas a grande aumento. Predominan células epiteloideas.

gran parte de ellos.

En los otros grupos se pudieron observar tubérculos miliares pero en número mucho menor, en el pulmón, bazo e hígado. Daba la impresión que el páncreas solo se afectó en los animales del Grupo I. Esto es importante de señalar ya que el páncreas es un órgano relativamente resistente a la tuberculosis. Este se afecta con el proceso tuberculoso por contigüidad, con ganglios regionales infectados y pudimos observar que en algunos de nuestros curieles del Grupo I el proceso tuberculoso se limitaba a los ganglios peripáncreáticos y en otros se produjeron lesiones a nivel del propio páncreas con

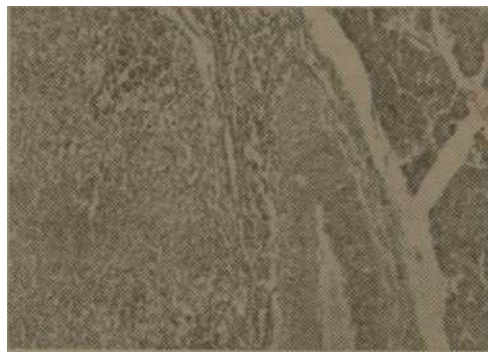


Fig. 1.—Páncreas y ganglios linfáticos.

alteraciones definidas del parénquima glandular. (1, 2.)

No hubieron grandes diferencias entre el comportamiento del Grupo II y III; en ellos las alteraciones fueron más notables en los animales sacrificados al vigésimo día. Las alteraciones en el grupo de control fueron aún menores a los

20 días, llegando a ser marcadas al cabo de 2 meses y medio.

Macroscópicamente el sitio de inoculación dejó ver un infiltrado en el grupo de control cuya extensión fluctuó entre el tamaño de una cabeza de alfiler al de una lenteja; en el de los tratados con estricnina varió desde el tamaño de una lenteja al de una cereza. Las alteraciones de los ganglios regionales en los grupos tratados con estricnina fueron más marcados, alcanzando los mismos hasta un tamaño de 1 cm.

La variación de la temperatura así como del estado general no nos permitió hacer conclusiones.

Microscópicamente en el sitio, de inoculación se observó un proceso de granulación específico difuso así como tubérculos miliars. A nivel de la zona central de las granulomas se observó necrosis e infiltrado a leucocitos nsutrófilos; tanto en el tejido de granulación como a nivel de los tubérculos miliars predomina el número de células epitelioides, los linfocitos son escasos. (Figuras 3 y 4). En el tejido muscular vecino se aprecia proceso de esclerosis más marcado en el Grupo I (de grandes



Fig. 5.—Esclerosis intersticial intramuscular.

dosis de estriquina) (Fig. 5). Los tubérculos miliares de los órganos internos mostraron iguales características a predominio de células epitelioides (Fig. 6).

CONCLUSIONES

1° El resultado obtenido mostró que el proceso tuberculoso fue más marcado en el grupo en que se administró grandes dosis de estriquina.

2° La aparición de mayor grado de esclerosis en este grupo I nos habla de un comienzo más temprano y una evolución más rápida.

3° Todo lo anterior demuestra que es posible acortar el período evolutivo del proceso tuberculoso mediante la administración de grandes dosis de estriquina, que se puede usar en la práctica con el fin de diagnosticar la T.B. por inoculación.

En efecto, se realizó la prueba diagnóstica inoculando material obtenido de un enfermo sospechoso de TB. urogenital en dos grupos de 5 curieles cada uno y administrando 1 mg. x Kg. de peso de estriquina a uno de los grupos de 5, observándose que a las dos semanas al sacrificar los animales existía tuberculosis en los tratados con estriquina, no así en los del grupo control que solo desarrollaron la enfermedad después de 2 meses y medio.

CONCLUSIONES GENERALES:

- I— La estriquina en grandes dosis acelera la evolución del proceso tuberculoso por inoculación.
- II— Creemos que esta prueba tiene valor en la práctica, ya que permite verificar el diagnóstico de casos sospechosos de TB. con mayor rapidez e instituir el tratamiento adecuado más precozmente.
- III— A pesar de no poderlo demostrar aún pensamos: que la aceleración del proceso evolutivo de TB. por la acción de la estriquina se efectúa por vía nerviosa.

RESUMEN

En experiencias anteriores al trabajo que ahora nos ocupa, notamos que el tratamiento por altas dosis de estriquina, provocaba un desarrollo más rápido del proceso tuberculoso en los animales de experimentación (perros en este caso), que con el uso de otros fármacos que habíamos utilizado (cafeína,

atropina, etc.) Este hecho nos sorprendió inesperadamente, por lo que decidimos realizar nuevas experiencias empleando en lugar de perros, curieles tuberculosos y administrándoles estriquina solamente en dosis altas de 1 mg. por Kg. de peso.

Al realizar nuestro trabajo comprobamos que el empleo de las dosis altas de estriquina ya citadas aceleraban considerablemente el desarrollo de la infección tuberculosa, lo que puede ser de gran utilidad en la práctica para el diagnóstico temprano de la enfermedad.

CONCLUSIONS

1. —The results showed that tuberculous process was more severe in the group that received greater doses of strychnine.

2. —The appearance of a higher degree of sclerosis in this group I evidences an earlier beginning and a more rapid evolution.

3. —The foregoing shows that it is possible to hasten evolution of a tuberculous process by administering great amounts of strychnine, which can be used to diagnose T. B. by inoculation.

In effect, the diagnostic test was made by inoculating material with obtained from a patient suspected of having urogenital T.B., two groups of five guinea pig each, with giving 1 mg. of strychnine per Kg. of weight to one of the groups of five. Two weeks later, in sacrificing the animals, T.B. was observed in those treated with strychnine, whereas the control group developed the disease two and a half months later.

GENERAL CONCLUSIONS

1. —Great amounts of strychnine accelerate the evolution of tuberculosis by inoculation.

2. —We believe this test to be of practical value, as it enables verify the diagnosis in T. B. more quickly, and to start the adequate treatment earlier we have not as yet

been able to prove it we believe that hastening of the evolution of T. B. by strychnine action is achieved through the nervous system.

SUMMARY

In experiences prior to our present work in which we are still engaged, we noted that treatment by great doses of strychnine resulted in more rapid development of a tuberculosis process in experimental animals (dogs in this case), than did the use of other drugs (caffeine, atropine, etc.) This fact surprised us, owing to which we decided to carry out new tests using tuberculous guinea pigs instead of dogs, giving them only strychnine in high doses of 1 mg. per kg. of weight.

In doing, so we proved that the use of the mentioned high doses of strychnine considerably hastened the development of tuberculous infection and might therefore have great practical value in the early diagnosis of this disease.

CONCLUSIONS

1. —Le résultat obtenu a montré que le processus tuberculeux était plus marqué dans le groupe qui recevait les plus grandes doses de strychnine.

2. —L'apparition d'un plus grand degré de sclérose dans ce groupe I nous parle d'un début plus précoce et d'une évolution plus rapide.

3. —L'antérieur montre qu'il est possible de raccourcir la période évolutive du processus tuberculeux par l'administration de grandes doses de strychnine, laquelle peut être employée dans la pratique médicale pour diagnostiquer la TB. par inoculation.

En effect, l'épreuve diagnostique était faite en inoculant du matériel obtenu d'un malade suspect de T.B. urogénitale à deux groupes de cinq cobayes chacun, et en administrant 1

mg. par kg. de poids a un des groupes de cinq, observa que deux semaines après, en sacrifiant les animaux ceux traités avec la strychnine, avaient de la tuberculose et non pas ceux du groupe de contrôle, chez qui la maladie se développerait deux mois et demi après.

CONCLUSIONS GENERALES

1. —La strychnine en de grandes doses accélère l'évolution du processus tuberculeux par inoculation.

2. —Nous croyons que cette épreuve a une valeur dans la pratique, puisqu'elle permet de vérifier le diagnostic de cas suspects de T.B. plus rapidement et d'établir le traitement convenable plus précocement.

3. —Bien que ne pouvant pas le démontrer, nous pensons encore: que l'accélération du processus évolutif de T.B. par l'action de la strychnine s'effectue par la voie nerveuse.

RESUME

En des expériences antérieures au travail dont nous occupons maintenant, nous avons remarqué que le traitement avec de grandes doses de strychnine, provoquait un développement plus rapide du processus tuberculeux chez les animaux d'expérimentation (chiens dans ce cas), qu'avec l'emploi d'autres médicaments que nous avons employés (caféine, atropine, etc.). Ce fait nous a surpris vivement et c'est pourquoi nous avons décidé de réaliser de nouvelles expériences en employant des cobayes tuberculeux au lieu de chiens, et en leur administrant de la strychnine seulement à la haute dose de 1 mg. par kg. de poids.

En réalisant notre travail nous avons vérifié que l'emploi des hautes doses de strychnine déjà mentionnés, accélèrent le déroulement de l'infection tuberculeuse considérablement, ce qui peut être de grande utilité dans la pratique pour le diagnostic précoce de la maladie.

BIBLIOGRAFIA

1. —Sur la question des modifications structurales et leurs mécanismes pathogéniques de la tuberculose expérimentales, inoculation du pancréas chez les chiens. K. Ago, H. Milenkov, Iv. Kirinremel, de travaux de l'institut supérieur de médecine. I.P. Pavlov. Tome XI. 1957.
2. —Vochanova M. N. P. *Medicina clínica.*—**3,** **1950.**
3. —Kan, G. S., Rosquine. Z. Z.—Streler N. Al estudiaron el papel que desempeña el Sistema Nervioso en la patogénesis y tratamiento de la Tuberculosis. 70, 1951
4. —Kan G. S.—*Archivo Patologie*, I, 1953.
5. —Lebedeva Z., A.—*Problema de tuberculosis*, 1952.
6. —Leporsqui I. N.—*Las enfermedades de la glándula pancreática* 229, 1951.
7. —Chabrol Et.—*Traité de médecine* T.8, 1092, 1948.
8. —Hedren G.—*L'injection bacillaire et la tuberculose* 313, 1936.
9. —Niquiforovski P. M.—*Efectos de distintos fármacos sobre los reflejos condicionados*, **1952.**