

REACCIONES DE LAS BACTERIAS FRENTE A LOS AGENTES QUIMICOTERAPICOS

por el
DR. L. P. GARROD

Las bacterias reaccionan de cuatro maneras al contacto con los quimioterápicos. Estas formas de reaccionar se pueden describir rápidamente: *Supresión, habituación, dependencia y estimulación*. La primera de estas afecciones está bien denominada *supresión*, porque puede darse de dos formas: por un efecto letal directo o por una acción inhibitoria que impediría todo ulterior desarrollo. Estos dos efectos son los que se buscan precisamente al instaurar un tratamiento, y es el que se obtendrá normalmente si aquél ha sido correctamente encauzado. El segundo efecto—habituación o resistencia adquirida—constituye una vía de escape del efecto supresivo que ha sido descubierto por algunas especies bacterianas y que a menudo constituye un inconveniente e incluso ocasiona desastrosos re-

Es interesante especular sobre cuál sería nuestra situación actual si estas drogas hubieran continuado siendo únicas en el tratamiento de las infecciones bacterianas. No hay ninguna duda de que todas las especies bacterianas puedan hacerse resultados.

RESISTENCIA ADQUIRIDA A LAS SULFONAMIDAS

sistentes a ellas y que la resistencia a una de ellas supone la resistencia a todas las otras. El mecanismo de esta resistencia se sabe que es debido a la formación por las bacterias de un inhibidor de las sulfonamidas, que en algunos casos se ha visto que es el propio ácido-p.-amino-benzoico (McLeod, 1940; Mirick, 1942; Landy y colaboradores, 1943; Landy y Gers-tung, 1944). Por otra parte, este cambio ocurre mucho más rápidamente en unas especies que en otras.

El primer organismo en el cual fué observada la sulfarresistencia fué el gonococo; realmente, desde la misma iniciación del tratamiento sulfamídico de la gonorrea, en el año 36,

algunos casos dejaron de responder al tratamiento, y resulta interesante la comprobación de algunas cepas resistentes entre 50 aisladas antes de iniciar dicho tratamiento (Schmith y Reyman, 1940). Estas cepas, resistentes de una manera espontánea, fueron prevaleciendo de una manera natural, y la proporción de los fracasos se incrementó constantemente, particularmente durante la guerra, alcanzando cifras de un 50 por 100 (Campbel, 1944), 77 por 100 (Abrahamson, 1945) y 85,8 por 100 (Dunlop, 1949). Desde luego, se tiene la completa evidencia de que los casos clínicamente resistentes son debidos a cepas sulfarresistentes "in vitro" (Petro, 1943). Mahoney y Van Slike (1945) llegaron al extremo de inocular voluntarios masculinos con cultivos de cepas resistentes y sensibles, con la finalidad de comprobar que su comportamiento en el organismo tendría estas características.

Resulta sorprendente y muy beneficioso que un próximo pariente, como es el meningococo, se haya comportado de manera tan diferente. Las sulfamidas son utilizadas en el tratamiento de la meningitis cerebroespinal con el mismo éxito que hace catorce años; en realidad, ésta es la única enfermedad infecciosa en que todavía se las utiliza con preferencia a la penicilina. Si cepas sulfarresistentes de meningococos pudieran darse, éstas hubieran aparecido durante la profilaxis en masa del ejercicio americano con sulfadiazina, la cual ha tenido resultados desastrosos en otros aspectos; pero Schoembach y Phair (1948), que han examinado muchas cepas aisladas durante este período, no encuentran ninguna francamente resistente, y tampoco una clara tendencia a disminuir la sensibilidad.

Las dos especies bacterianas más importantes, desde el punto de vista de su sensibilidad a las sulfamidas—el neumococo y el estreptococo hemolítico—, se han comportado de un modo intermedio entre los dos casos citados. Cepas resistentes de cada uno de ellos se han dado, pero no de un modo corriente; lo que no sabemos es cuál hubiera sido esta frecuencia de no existir la penicilina. En el neumococo se presentó esta resistencia más pronto, y de los dos parece ser el que más tendencia tiene a seguir este camino. Los primeros en demostrar

que el neumococo puede habituarse a la sulpiridina sin pérdida de su virulencia fueron McLean, Roger y Fleming (1939); que esta habituación puede darse en pacientes tratados de una neumonía y en otras condiciones, fué demostrado por distintos investigadores en los Estados Unidos (por ejemplo, Lowell y colaboradores, 1940), durante el primer período de la guerra. También se pudo comprobar por Julianelle y Siegel (1945) que la *profilaxis en masa* con sulfadiazina puede dar lugar a un predominio de cepas de neumococos con un incremento en su resistencia. Es muy posible que, en lugar de los antibióticos, *nuestro principal recurso* en el tratamiento de la neumonía *vuelva a ser el suero*.

Los estreptococos hemolíticos, principal y primitivo objeto del tratamiento sulfamídico, se mostraron poco capaces de desarrollar resistencia a ellas. Esta se ha observado sólo en unos pocos de los tipos de Griffith, principalmente el XII, XVII y XIX, y su presencia sugería una diseminación, a partir de unos pocos focos aislados, más que una amplia habituación en individuos tratados. Se les identificó al principio, en infecciones cruzadas en dependencias donde se trataban heridas y quemaduras. Su más amplia esfera de actividad se dió en las fuerzas armadas norteamericanas, las cuales fueron tratadas diariamente con un gramo de sulfadiazina para prevenir las infecciones por estreptococos hemolíticos. Al principio, este tratamiento tuvo éxito; pero más tarde aparecieron cepas altamente resistentes, que adquirieron una gran preponderancia (*Epidemiology Unit*, 22, 1945; Damrosak, 1946), con lo que el estado final de dichas unidades fué mucho peor que al principio. Carecemos de información sobre la distribución actual y la frecuencia de tales cepas.

RESISTENCIA ADQUIRIDA A LA PENICILINA

La resistencia a las sulfamidas y penicilina tienen una gran semejanza. Selección y no adaptación, es el camino mediante el cual las cepas resistentes adquieren su preponderancia. En apoyo de este punto de vista, en lo que respecta al estafilococo, están los trabajos de Barber (1947-49), el que demostró el predominio de las cepas resistentes en los hospi-

tales. La frecuencia de las infecciones cruzadas y carácter portador en las enfermeras, una sola cepa resistente, individualizada mediante su fago, puede constituir un serio problema.

Una pregunta corriente es si estas cepas resistentes no serían susceptibles a un tratamiento con altas dosis de penicilina. La respuesta se puede encontrar en el trabajo de Gilson y Parker (1948), que la cantidad de penicilina tolerada por estos gérmenes puede incrementarse hasta mil veces, por lo que cepas capaces de llegar a estas cifras serían prácticamente uninfluenciables por cualquiera que fuera la concentración de penicilina alcanzada en el organismo.

En otras especies, la resistencia a la penicilina no lleva envuelto este problema. Artificialmente, en el laboratorio, pero sin que ello se dé en clínica, se ha conseguido elevar la resistencia de gonococos y meningococos hasta cifras asombrosas (Miller y Bonhoff, 1945-47). A los estreptococos hemolíticos de los grupos B y C se les puede hacer algo más resistentes "in vitro", así como a los neumococos, tanto "in vitro" como en los ratones, pero no hay ninguna prueba de que esto suceda en los enfermos. Los estreptococos hemolíticos del grupo A no son capaces de adquirir resistencia, y lo mismo ocurre respecto del *treponema pallidum*.

Estos factores alentadores han conducido a ciertas autoridades a combatir cierta creencia general en que el amplio uso de la penicilina, a menudo a dosis inadecuadas, pueda dar lugar a cepas resistentes. La verdad es que esta tendencia no se ha demostrado hasta ahora; por el contrario, los estudios de Finland y colaboradores, en un estudio efectuado comparando la sensibilidad de 88 cepas aisladas antes y de 100 cepas aisladas después del empleo de la penicilina, demuestran que esto no ocurre en el caso del neumococo. Pero, indudablemente, queda el hecho de que un germen se puede hacer más resistente dentro del cuerpo humano durante el curso de un tratamiento efectuado sin éxito. Un ejemplo de esto lo constituye el enfermo de endocarditis lenta descrito por Dowling y colaboradores (1946), en el que el estreptococo causal se hizo más resistente cada vez en el curso del tratamiento. El autor cuenta en su haber una experiencia análoga, con la diferencia de que el

estreptococo era resistente al comienzo, siendo inhibido solamente por dos unidades por centímetro cúbico. Durante el tratamiento prolongado, que significó el empleo de una cantidad de penicilina valorable en varios miles de libras, durante cierto tiempo, a la dosis diaria de 40 millones de unidades; la resistencia del estreptococo fué incrementándose hasta alcanzar el ser inhibido solamente por 20 unidades por centímetro cúbico.

El autor ha observado también varios casos de actinomicosis, en los cuales, aislado el agente causal después de un tratamiento infructuoso con penicilina, había una diferencia de sensibilidad de hasta diez veces. En ninguno de los casos cabe suponer que ha habido una sustitución del agente causal, sino en una rehabilitación del agente original.

RESISTENCIA ADQUIRIDA FRENTE A LA ESTREPTOMICINA

Ahora nos enfrentamos con un aspecto de la cuestión sin parangón, puesto que todas las especies bacterianas pueden hacerse altamente resistentes a este medicamento, a menudo con gran rapidez, y no solamente "in vitro", sino "in vivo". Algunos autores (Finland, 1946; Bondi, 1946) han comunicado que han podido aislar gérmenes resistentes después de un solo día de tratamiento. El autor ha observado esto en infecciones urinarias por el *Bact. aerogenes*, el curso de la cual pudo seguir haciendo frecuentes cultivos cuantitativos. Ya a las dos horas de la primera dosis de 0,5 gramos (repetida cada cuatro horas), el recuento ha caído de 135.000.000 a solamente 30.000 por centímetro cúbico, demostrándose así, de una manera puramente accidental, que las altas concentraciones de estreptomicina son rápidamente bactericidas, tanto en el organismo como en el tubo de ensayo. El recuento, repetido cada dos horas durante el día, se mantiene a tan bajo nivel hasta pasadas veinticuatro horas, en cuyo momento éste se eleva a los 5.000.000, y, lo más importante, que estos gérmenes se mostraron mil veces más resistentes frente a la droga que los aislados primitivamente. Hay evidencia (Alexan-

der y Leidy, 1947) de que este extraordinario cambio sería debido a la existencia de una mínima proporción de células resistentes en la primitiva población bacteriana, y se puede, por lo tanto, predecir el resultado del tratamiento haciendo un cultivo masivo en un medio que contenga el antibiótico. Con esta finalidad, el autor hace placas de agar que contengan 1.000 microgramos de estreptomina por centímetro cúbico, previa mezcla con el sedimento de la centrifugación a gran velocidad de 100 c. c. de orina. Esta siembra representa diez veces la cantidad que habitualmente se utiliza en el caso de la orina, y debe poner de manifiesto la presencia de un pequeño número de bacterias resistentes. En 14 casos las placas resultaron estériles y 12 de ellos fueron curados por la estreptomina. El tratamiento resultó infructuoso en cuatro enfermos, cuyos cultivos dieron un escaso número de colonias (1, 2, 4 y 19). El tratamiento fracasó por completo en los dos únicos casos en que las placas demostraron la presencia de numerosas colonias, muchas de las cuales se vió posteriormente que eran estreptomicin-dependientes.

Al objeto de prevenir la aparición de fármaco-resistencias, el tratamiento debe ser enérgico, y en infecciones, con excepción de la tuberculosis, será tan breve que no hay que temer las manifestaciones de toxicidad. Debe ser, además, perfectamente cronometrada, particularmente por lo que se refiere a una posible intervención, puesto que si éste fracasa ya no habrá otra oportunidad.

La resistencia a la estreptomina constituye un carácter permanente, por lo que no se necesita ser un profeta para predecir que en un tiempo no lejano la mayoría de las bacterias lo habrán adquirido. Hoy ya existen indicios de ello: Wilhelm y colaboradores (1949) aislan del aparato urinario un 85 por 100 de las cepas de *Bac. aerogenes* con estreptomínico-resistencia; el autor, en su propia casuística, resulta corriente encontrar estas cepas resistentes en pacientes que no habían sido previamente tratados, por lo que hay que admitir su procedencia a partir de otros pacientes tratados. Se ha aconsejado seriamente, en vista de estos datos, reservar el empleo de la estreptomina exclusivamente para el tratamiento de los pro-

cesos tuberculosos, a fin de mantener su utilidad para esta tarea tan importante durante el mayor tiempo posible. Por otra parte, sabemos que bacilos tuberculosos, al igual que las demás bacterias, pueden hacerse resistentes, aunque a plazo más largo, debido a su crecimiento lento, aunque en sí represente el principal obstáculo en el tratamiento de la tuberculosis. Afortunadamente, parece que la administración simultánea de PAS reduce en grado sumo la frecuencia con que las cepas de tuberculoso llegan a hacerse resistentes.

RESISTENCIA ADQUIRIDA FRENTE A LA AUREOMICINA Y EL CLORANFENICOL

Al principio, se esgrimía el argumento de la falta de fármaco-resistencia a estas drogas, y aunque es demasiado pronto para abarcar totalmente la falta de verda de está afirmación, sí hay claros indicios de que la realidad se va imponiendo. Es cierto que las resistencias a estos medicamentos son lentas en desarrollarse, de grado moderado y no siempre permanentes. Lankford y Lacy (1949), Long y colaboradores (1950), no han conseguido habituar el estafilococo a la aureomicina en sus experiencias efectuadas "in vitro". De otra parte, tenemos dos casos de resistencia adquirida "in vitro", uno comunicado por Long y colaboradores (1949) y una serie de ellos por Foley y colaboradores (1950); al parecer, en alguno de los casos de Foley se trataría más de una sustitución que de una habituación; pero el mero hecho de que cualquier estafilococo puede alcanzar 64 veces más la resistencia normal es descorazonador.

También se han comunicado incrementos de hasta 50 veces en la resistencia a la aureomicina y cloranfenicol de varias especies de bacilos gram-negativos, ocurrido de una manera espontánea y en pacientes tratados; el autor ha visto un caso de estos en un paciente con una infección urinaria por el *Bact. aerogenes*, tratado durante cuatro días. La frecuencia con que esto se da en la práctica es materia desconocida; hasta ahora parece ser excepcional. La *terramicina* parece comportarse de manera análoga, y resulta interesante que los

gérmenes que se hacen resistentes a ella también lo hacen frente a la aureomicina y el cloranfenicol (Borrell y colaboradores, 1950).

DEPENDENCIA

El extraño fenómeno de la dependencia metabólica respecto a una sustancia normalmente letal, es otro aspecto de la manera peculiar de comportarse de la estreptomicina. Esto se demostró por primera vez con el meningo (Miller y Bonhoff, 1947), él identificó dos tipos de colonias resistentes, una de las cuales no crecía en absoluto en ausencia del fármaco. Este comportamiento se daba igual "in vivo"; los ratones morían sólo en el caso de que se les tratara con estreptomicina. Poco después, Paine y Finland (1948), demostraban la presencia de mutantes fármaco-dependientes en otras especies bacterianas. Lerner y Hobby (1949) han demostrado esta dependencia en el caso del bacilo tuberculoso.

Esta característica no representa un artificio de laboratorio, sino que se le puede encontrar entre los gérmenes aislados en un cultivo de orina y que se muestran estreptomicino-resistentes, y, Miller y Bohnhoff (1949) los encuentran no sólo en las fauces y en las heces de las personas tratadas, sino también en la garganta de las enfermeras encargadas de la administración del medicamento.

Teóricamente, es posible que enfermos infectados con esta clase de gérmenes empeoren por un tratamiento con estreptomicina; en efecto, un enfermo de Spendlove y colaboradores, de cuyo esputo se aisló a los noventa y seis días de tratamiento un bacilo tuberculoso fármaco-dependiente, al parecer empeoró al proseguir el tratamiento y quedó en un "statu quo" desde que cesó éste.

Estudios más atentos de estos enfermos tienen mucho interés pero no lo ofrece tanto al convertir el germen en fármaco-dependiente y luego matarlo al suprimir el medicamento. La población bacteriana en que se dan estos cambios o mutaciones es lo bastante heterogénea para que en ella se den, además de las dependientes, otras con varios grados de resistencia e incluso algunas sensibles al tratamiento.

La estreptomicina no constituye el único antibiótico con el cual se puede dar el fenómeno de la dependencia. Gocke y Finland (1950) ha obtenido una variante del *B. fiedlanderii*, enteramente dependiente de una concentración crítica de cloranfenicol para su crecimiento. C. P. Miller (comunicación personal al autor) ha obtenido variantes de meningococos que necesitan penicilina para crecer, aunque sólo en aquellos medios muy pobres, por lo que esta dependencia tiene un carácter condicional.

ESTIMULACION

Es un fenómeno quizá más frecuente que los anteriores, pero mucho menos conocido. Constituye el efecto enteramente contrario del que tratamos de obtener. Hay el hecho cierto que este fenómeno no se da cuando las concentraciones son inferiores a las necesarias para inhibir el crecimiento; estas cifras serán extraordinariamente bajas para las cepas bacterianas susceptibles y, en cambio, alcanzan límites iguales a las concentraciones máximas que se pueden alcanzar en el organismo cuando se trata de bacterias naturalmente resistentes.

Si esto es así, sería un ejemplo más de la ley de Arndt-Schulz, la cual expresa en pocas palabras: *Kleine dosen reizen, grosen dosen lahmen*, o sea que los venenos son estimulantes a pequeñas dosis. Schulz (1888) formuló esta ley hace más de sesenta años, y desde entonces muchos investigadores (Hüne, 1909; Fred, 1911; Hofmann, 1922; Branham, 1929) han demostrado que las concentraciones bajas de una gran variedad de germicidas aceleran el crecimiento bacteriano. Entre estas sustancias se comprenden sales de mercurio y otros metales pesados, fenoles, halógenos, compuestos arsenicales, colorantes y éter. Es para alarmar que muchos desinfectantes de uso cotidiano pueden tener un efecto enteramente contrario al que se desea.

La aplicación de la ley de Arndt-Schulz, en lo que respecta a las sulfonamidas, no resulta conveniente; Lamanna (1942), mediante el método de los pocillos, describe una zona de crecimiento más espesa entre la zona de inhibición y la de crecimiento normal; al interpretar este hecho hay que tener en cuen-

ta que las colonias situadas en el límite de la zona de inhibición disponen de un suplemento alimentario procedente de la zona desocupada, lo que explicaría, a veces, su mayor tamaño. Desde el punto de vista clínico, hay pocos datos de que las sulfonamidas puedan actuar en este sentido; pero en uno de los Centros navales de U. S. A., en el cual la utilización de la sulfadiazina como profiláctico dió lugar a un predominio de estreptococos hemolíticos resistentes, la escarlatina y otras infecciones se dieron con más frecuencia en los sujetos tratados, por lo que el autor de la comunicación discute la posibilidad de que el fármaco actuara como estimulante para el crecimiento de este estreptococo resistente.

Si la penicilina puede actuar como estimulante del crecimiento bacteriano, esto constituye un hecho menos grave, y hay fuertes indicios de que así sucede. Desde el punto de vista clínico, tenemos el hecho de las "superinfecciones": durante un tratamiento local con penicilina de la boca y garganta, la flora normal de las mismas es ampliamente reemplazada por bacilos coliformes resistentes (Long, 1947). El mismo hecho puede darse en cualquier momento, pero con más graves resultados: Weinstein (1947) y Appelbaum y Leff (1948) comunican casos en los que aparecen formas gram-negativas resistentes causantes de neumonía, ocurridos en el curso del tratamiento con penicilina. Stanley (1947) comunica diez casos interesantes de infección por *Ps. aeruginosa*, aunque él no parece sospechar que la penicilina tenga nada que ver con la producción o agravación de dichas infecciones; pero, en efecto, siete de los enfermos, seis de los cuales murieron, fueron tratados con penicilina poco antes o durante el curso de la infección.

¿Cómo se da esta sustitución de bacterias sensibles por otras resistentes? Hay quien defiende la teoría de que la eliminación de las bacterias existentes deja un vacío que tiene que ser ocupado por otras. Este punto de vista sólo se puede justificar si el equilibrio es mantenido por un fenómeno de antibiosis; pero esto no explica la aparición de bacterias resistentes en sitios donde anteriormente no existía ninguna, como ocurre en el aparato urinario durante la excreción de penicilina administrada con motivo de una infección en cual-

quier otro sitio: tres enfermos de los semetidos a tratamiento por una endocarditis bacteriana tuvieron una infección de vías urinarias debida a la *P. pyocyanea*. El autor ha visto también una piemia rápidamente mortal, debida a este mismo germen, durante el tratamiento de un caso de actinomicosis, que tuvo como puerta de entrada la vena por la cual se administraba el medicamento gota a gota (Christie y Garrod, 1944).

La demostración "in vitro" del poder acelerador o estimulante del crecimiento bacteriano, ha sido hecha por diversos investigadores y por distintos procedimientos: Pratt y Dufrenoy (1947) y van Merwich (1949) emplearon el procedimiento de la difusión en agar, obteniendo una zona de crecimiento aumentado alrededor de la zona inhibitoria, la que habría que interpretar con las precauciones ya dichas; pero Eriksen (1945) obtuvo esta zona de incremento de crecimiento, que no era periférica a la zona de inhibición. Curran y Evans (1947) demostraron que la germinación de esporos y de los estafilos y estreptococos en un medio de leche descremada, se aceleraba por la presencia de pequeñas cantidades de penicilina o estreptomomicina. Miller y colaboradores (1945) cultivaban el *Staph. aureus* en caldo conteniendo diferentes concentraciones de penicilina, determinando el crecimiento por opacimetría; las cantidades subinhibitorias lo incrementaban y resultaba interesante que el máximo de estimulación se obtenía con una cantidad de penicilina solamente equivalente a un quinto de la cantidad necesaria para inhibir completamente el crecimiento. En el caso de los germicidas, la separación entre las concentraciones estimulantes e inhibitorias son mucho más amplias. Hay dos ejemplos de estimulación "in vivo" recogidos en la literatura médica: uno, de Randall y colaboradores, que vieron cómo las dosis no curativas de la penicilina aumentaban la mortalidad por *S. typhi* en los ratones, y otro, el de Foley y Winter (1949), que observaron cómo la penicilina incrementaba la mortalidad de los embriones de pollo inoculados con *C. albicans*.

El autor ha hecho algunas observaciones sobre la aceleración del crecimiento bacteriano mediante la penicilina según el método de Aoki y colaboradores (1949); muy sencillo, puesto que consiste en una comparación del tamaño de las colonias en

medios con y sin penicilina. Sin género de duda, el fenómeno de la aceleración del crecimiento se produce; se necesita la concentración apropiada del antibiótico, como, por ejemplo, 0,004 unidades por centímetro cúbico para el estafilococo y 4 unidades o más para la *P. pyocyanea*. Pero en este hecho influyen una serie de factores que hay que ir desentrañando: uno de ellos está representado por la edad del cultivo utilizado para inocular las placas: al parecer, la penicilina estimularía particularmente las células relativamente durmientes de los cultivos viejos. Otro factor lo constituye la constitución del medio: cuanto más pobre es éste, tanto mayor es la estimulación provocada; el mayor contraste en el tamaño de colonias ha sido observado por el autor en el caso de la *P. pyocyanea*, en crecimiento en un medio constituido sencillamente por orina solidificada mediante agar. El tercer factor parece ser la temperatura, puesto que el contraste es mayor en los cultivos incubados a unos cuantos grados por debajo de 37°. Resulta muy interesante que estos tres factores estimulantes son de por sí desfavorables para el crecimiento.

El bacilo tuberculoso, como el *P. pyocyanea*, es muy resistente a la penicilina y forma penicilinasas. Ungar y Muggleton (1946) decían haber podido comprobar que la penicilina estimula el crecimiento del tuberculoso en medio líquido; Iland y Baines (1949) no pudieron comprobar estos resultados, pero habían utilizado dosis más altas de penicilina, y en su crítica prescinden de ciertos controles utilizados por aquellos investigadores. Riviere y colaboradores (1947) también comunican que la penicilina acelera la muerte por tuberculosis en el cobaya; pero esta droga tiene un carácter excepcionalmente tóxico en el caso de este animal, por lo que las conclusiones de este autor no pueden ser aceptadas. El autor ha hecho experiencias análogas en ratones, sin conseguir demostrar que la penicilina sea capaz de agravar la enfermedad.

El autor se muestra impresionado, sin embargo, cuando en un enfermo, en tratamiento con penicilina por un absceso estafilocócico de pulmón, se encuentran bacilos de Koch en sus esputos, los que no existían antes, y muere de una tuberculosis aguda al mes de instaurado el tratamiento. También tiene la

impresión, tanto por el examen de exudados como por examen necrópsico, que durante el tratamiento penicilínico, por cualquier otra causa, un foco tuberculoso, previamente conocido o no, puede llegar a hacerse activo, apareciendo bacilos cuando antes no los había o incrementándose enormemente su número. Esto es sólo una impresión y como tal puede ser falsa, por lo que no se puede ir más allá de aconsejar mucho cuidado cuando se trate de hacer penicilinoterapia en un enfermo con un proceso tuberculoso. (De *Brit. Med. Jour.*, pág. 205; febrero de 1951.—Versión de J. Bravo Oliva. *Per Med. Col.*, 316, 1951.)

Diagnóstico y extracción quirúrgica del tercer molar mandibular impactado.—El autor da las siguientes indicaciones para la extracción del tercer molar mandibular:

1) Cuando no es posible hacer lugar para las otras veintiocho piezas en el arco dentario; 2) cuando todos los molares son anormalmente grandes; 3) cuando el tercer molar mandibular es grande y su antagonista maxilar es pequeño o falta; 4) cuando los molares permanentes están inclinados hacia delante como consecuencia de la pérdida prematura de los molares caducos y es preciso corregir esta anomalía para que ocupen su debida posición; 5) en el caso de pacientes adultos, casi todo tercer molar, tan pronto como se compruebe su existencia.

Para hacer el diagnóstico se requieren radiografías adecuadas y estar capacitado para interpretarlas con toda exactitud. En cirugía dental, la asepsia es de por sí el factor más importante, figurando en segundo lugar la adopción de un plan bien estudiado.

El autor prefiere operar en el gabinete dental con anestesia local, o en el hospital con anestesia general. Una vez efectuada la retracción del mucoperiostio para asegurar buena visibilidad al corujano, se utiliza un escoplo estrecho de tres milímetros con bisel largo y afilado para quitar el hueso necesario. El escoplo no tiene utilidad si el martillo no se emplea en la debida forma. No debe researse hueso más de lo necesario para facilitar el seccionamiento del diente.

El autor ha probado la mayoría de las técnicas empleadas en los últimos treinta años para la extracción de terceros molares impactados, habiendo obtenido resultados óptimos con el procedimiento del escoplo y el martillo. (H. W. Sorensen (San Francisco): "Journal of Oral Surgery", 145, abril 1949.) (Per "La Trib. Odont.")