

**Estudio anatomopatológico de las lesiones
provocadas por la aplicación intramuscular del clor-
hidrato y del fosfato complejo de tetraciclina**

Por Eduardo Gallego García

INTRODUCCION

En el curso de los últimos años han sido incorporados al arsenal terapéutico los antibióticos de estructura tetraciclínica, entre los que nos interesa destacar, en este momento, la tetraciclina y la oxitetraciclina. Ambos antibióticos se aplican ampliamente en Medicina Veterinaria y Humana y han planteado problemas que exigen la colaboración de los anatomopatólogos para conocer su esencia y orientar su resolución.

En un principio se ha utilizado exclusivamente la administración oral; pero la práctica ha demostrado que en determinadas circunstancias clínicas, la vía oral puede encontrarse impracticable o estar contraindicada; de aquí que haya surgido la necesidad de elaborar formas farmacéuticas susceptibles de aplicación intramuscular; como señalan WADDINGTON y col.¹³ (1954) en el caso de la oxitetraciclina, y SPIES y col.¹¹ con referencia a la tetraciclina.

No obstante, cuando se han llevado a efecto los oportunos trabajos farmacológicos y, aún más, después de una suficiente aplicación clínica, se ha comprobado la existencia de serios inconvenientes. Las inyecciones intramusculares de los citados antibióticos provocaban malestar en el punto de aplicación, dolores, e incluso resultaba posible comprobar la existencia de un proceso inflamatorio de mayor o menor intensidad

Así, entre diferentes informes podemos destacar los siguientes: DUBE¹ denuncia la formación de algún absceso local; PERKINS² indica la frecuencia de respuestas dolorosas tan intensas que obligaron a renunciar al uso de la tetraciclina en algunos enfermos, y más recientemente HENSCHEL³ (1959) revela que en los animales tratados con clorhidrato de tetraciclina se producía frecuentemente un intenso dolor acompañado incluso de parálisis del miembro correspondiente. Hechos de esta índole han conducido al estudio de la irritación local determinada por estos fármacos de estructura tetraciclínica. S. Y. PÁN, O. KLIOZE y col.⁴ han realizado un análisis de las reacciones locales que determinan las inyecciones intramusculares de tetraciclina y oxitetraciclina. Asimismo, KATZ y KLIOZE⁵ se han esforzado en aclarar el mismo problema.

PÁN, KLIOZE y colaboradores analizaron los efectos locales provocados por un preparado compuesto de oxitetraciclina y cloruro magnésico, con 2 % de clorhidrato de procaína, y otro producto similar de clorhidrato de tetraciclina, pero tamponado con ácido ascórbico; las concentraciones ensayadas fueron de 50 mg/cc. y 100 mg/cc. y se aplicaron a los conejos en inyección intramuscular simple, y a los perros, para observar los efectos de acumulación, en inyecciones repetidas.

Los autores comprobaron que los conejos toleraron bien la inyección de oxitetraciclina, tanto de 50 mg/cc. como de 100 mg/cc.; mientras que los mismos animales tratados con clorhidrato de tetraciclina presentaron reacciones inflamatorias, especialmente con la dosis alta, revelando induración en el foco inflamatorio e incluso hemorragias. Los perros tratados durante cinco días con una inyección diaria de clorhidrato de tetraciclina en el glúteo mayor casi invariablemente mostraron dolorimiento e induración alrededor del punto de aplicación. El estudio macroscópico de los músculos disecados reveló una marcada reacción inflamatoria incluso con necrosis focal.

Los autores se limitan a informar sobre los caracteres macroscópicos de la lesión muscular; pero no abordan el análisis histopatológico de la misma.

En el trabajo de KATZ y KLIOZE se analizan detenidamente las reacciones locales provocadas por la administración intramuscular de diversos preparados de tetraciclina y oxitetraciclina, destacando los constituidos por los clorhidratos de éstos, adicionados de cloruro magnésico. Se indica que mientras la oxitetraciclina es más tolerable, la tetraciclina puede determinar una irritación intensa con producción incluso de ne-

crosis y abscesos. Por el contrario, los autores admiten que las fórmulas tamponadas con ácido ascórbico son muy poco irritantes y de resultado satisfactorio, calificando de leve o moderada la irritación para la tetraciclina.

En la revisión detenida de la bibliografía nos llama la atención la diversidad de opiniones emitidas sobre la intensidad de las reacciones inflamatorias locales e incluso, sobre la existencia de las mismas. Por otra parte, no hemos encontrado referencias de un estudio histopatológico suficientemente detenido, que permita abordar de manera objetiva y científica el problema; no se analiza la evolución de las lesiones ni se indaga sobre la reversibilidad de las mismas. Tampoco parece haberse investigado detenidamente la relación existente entre los diferentes factores a considerar en el fármaco aplicado y los diversos aspectos histopatológicos de la lesión.

En nuestro trabajo abordamos el estudio histológico de las lesiones determinadas por algunos de los compuestos tetraciclínicos de frecuente uso terapéutico, examinamos la evolución de las lesiones y la capacidad de regeneración tisular. Asimismo se efectúa un análisis de las relaciones existentes entre diversos factores y aspectos lesionales.

MATERIAL Y METODOS

METODOS HISTOLOGICOS PARA EL ANALISIS DE LAS LESIONES

Hemos utilizado como fijadores la solución de formalina al 10 %, el líquido de Bouin y el de Zenker, tomando ciertas precauciones para limitar la retracción del músculo frente al fijador. Con este objeto hemos adherido el fragmento muscular a una cartulina, o bien hemos dejado transcurrir un pequeño espacio de tiempo después de la disección, antes de sumergir la pieza en el fijador.

Los cortes por congelación solamente se han utilizado con vistas a una orientación previa; hemos preferido siempre la inclusión en parafina, a fin de aprovechar las ventajas de los cortes en serie, evitándose así los desplazamientos de las fibras y la alteración de las relaciones entre estructuras.

Los métodos de colaboración aplicados han sido los de hematoxilina-eosina, los de GALLEGO, VAN GIESSEN y AZAN (según HEIDENHAIN) para estudiar el componente conjuntivo del endomisio y el tejido de organización. También, con este objeto y en cortes por congelación, se han aplicado a veces los métodos para retículo de Río-Hortega.

Reconocemos con ADAMS que la fijación y coloración alteran las fibras musculares, pero debe admitirse que son éstos los medios más adecuados de que disponemos para advertir las modificaciones experimentales de la estructura. Con objeto de reducir los posibles errores de interpretación de imágenes, hemos trabajado con músculos normales como control.

ANIMALES DE EXPERIMENTACION

Conejos:

Comprendidos entre los pesos de 1,750 y 2,250 kg.

- a) Dosis de 1/2 cc. repartido en 2 inyecciones de 1/4. Una en los músculos de la región humeral posterior y otra en los músculos de la región tibial posterior.
- b) Aguja de 6/10 mm. (para limitar la producción de hemorragias capaces de enmascarar el estudio de las lesiones específicas).
- c) Presión de la inyección: la suficiente para inyectar 1/4 cc. en 10 segundos con la aguja indicada.
- d) Características de la inyección: rigurosamente intramuscular.
- e) Plazos para el sacrificio y tiempos de observación: 10 minutos, 1, 3, 5, 24 y 48 horas, 3 días, 4, 6, 10 y 11 días.

Perros:

Peso aproximado: 9 kg.

Dosis: un inyectable en los músculos posteriores del muslo.

Tiempo de observación: en unos se aplicó tan sólo una inyección con sacrificio a las 24 y 48 horas.

En el estudio de efectos acumulativos, se aplicó, generalmente, un inyectable diario en el mismo punto (5 inyecciones en total).

PRODUCTOS EMPLEADOS

Los preparados farmacológicos aplicados fueron numerosos y de las más diversas casas; pero en un afán de concisión vamos a limitarnos a reseñar los fundamentales.

Producto núm. 1:

Clorhidrato de tetraciclina, 100 mg.; ácido ascórbico, 300 mg.; clorhidrato de procaína, 40 mg.; cloruro magnésico, 46,84 mg.; agua destilada, 2 cc.

Producto núm. 2:

Fosfato complejo de tetraciclina, 110 mg.; ácido ascórbico, 300 mg.; xilocaína, 40 mg.; cloruro magnésico, 64 mg.; agua destilada, 2 cc.

Producto núm. 3:

Semejante al anterior, pero conteniendo 250 mg. de fosfato complejo de tetraciclina.

Producto núm. 4:

Clorhidrato de oxitetraciclina, 100 mg.; cloruro magnésico hexahidratado, 100 mg.; clorhidrato de procaína al 2 %; agua destilada, 2,1 cc.

Por otra parte se inyectaron algunos de los componentes aislados o en mezclas simples, a fin de valorar el papel que pueden desempeñar en la actividad lesional del preparado total.

Asimismo se han aplicado soluciones tamponadas siguiendo las series de SÖRENSEN y de CLARK y LUBS, con pH de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, con objeto de valorar el papel que podría corresponder al factor pH en la intensidad de la lesión.

OBSERVACIONES PERSONALES

El análisis macroscópico de las piezas y el estudio detenido de las preparaciones histológicas revela que los productos de los compuestos tetraciclínicos que se indican, producen una intensa degeneración de las

fibras musculares que termina en una necrosis; advirtiéndose asimismo el desarrollo de una marcada reacción inflamatoria.

La intensidad y extensión de las lesiones varía de unos preparados a otros y depende, lógicamente, de la dosis y el número de inyecciones aplicadas en un mismo punto. Del mismo modo los aspectos estructurales difieren en las diversas fases del proceso.

a) ALTERACIONES ANATOMOPATOLOGICAS PROVOCADAS POR LA APLICACION DEL PRODUCTO NUM. 1.

En el conejo se observan muy precozmente las lesiones, pero es a las 24 horas de haber inyectado el producto, cuando se advierten ya macroscópicamente alteraciones anatómicas muy marcadas; éstas se estudian mejor en los músculos posteriores del brazo que en los músculos de la región tibial posterior. En este último caso, con demasiada frecuencia el producto se difunde por los intersticios conjuntivos que separan los músculos posteriores de la pierna, enmascarándose su acción miotóxica.

Macroscópicamente destaca una tumefacción del músculo; en corte transversal se observa una zona más o menos redondeada de 1 cm. a 1,5 cm. de diámetro, con el centro de color amarillo o amarillo verdoso (retención en parte del producto) y un área concéntrica pálida, que destaca notablemente del resto rosáceo del músculo no lesionado. Si cortamos delicadamente un fragmento del músculo en forma de disco, comprobamos que la parte lesionada es muy friable. A veces se advierte un intenso edema muscular, perimuscular e incluso subcutáneo. Seis días después de la inyección, el músculo aparece pálido, grisáceo, ha perdido su carácter friable y su consistencia es más firme. En el undécimo día se muestra más consistente aún, de color gris rosáceo y el tamaño de la zona lesionada se ha reducido.

El análisis histológico de las lesiones revela que las alteraciones estructurales se inician inmediatamente después de la inyección. A la hora de aplicar ésta, y aún antes, las fibras musculares se muestran tumefactas, vítreas y homogéneas. A las tres horas aparecen ya evidentes alteraciones degenerativas graves. Las lesiones histológicas observadas afectan a las fibras y al tejido conjuntivo vascular que las rodea. Pero en los primeros momentos, lo más llamativo son las alteraciones parenquimatosas (fig. 1).

Progresivamente las fibras musculares se muestran tumefactas, la estriación transversal desaparece en muchas de ellas y las fibras se muestran homogéneas, refringentes y con una eosinofilia marcada; se trata de una degeneración hialina.

Pero lo más característico de este proceso alterativo y de esta fase, es el polifacetismo de las lesiones, la diversidad de las mismas. Junto a fibras con degeneración hialina aparecen otras con degeneración granular. Las fibras se muestran tumefactas, aumentadas de diámetro, con pérdida de las estriaciones, y presentan un aspecto granular, que no se puede identificar con la tumefacción turbia, puesto que no desaparece con el ácido acético. Asimismo otras fibras comienzan a experimentar una degeneración vacuolar progresiva.

A las cinco horas de la inyección la degeneración de las fibras musculares ha progresado notablemente; algunas aparecen desintegradas y la degeneración vacuolar es muy evidente (figs. 2 y 3).

No sólo encontramos los tres tipos de degeneración, hialina, granular y vacuolar, en fibras de un mismo fascículo, sino que incluso podemos observarlas dentro de la misma fibra. Se encuentran imágenes identificables con el concepto de degeneración granulovítrea de HAYEM.³ En algunos puntos de la fibra degenerada persisten restos de estriación transversal, signo de que la degeneración afecta al sarcoplasma diferenciado.

Paralelamente a las lesiones parenquimatosas van desarrollándose las alteraciones intersticiales: los capilares se dilatan y un edema inflamatorio va invadiendo los intersticios; se asiste a una diapedesis de leucocitos y los polinucleares se infiltran entre las fibras (figs. 2 y 3).

A las 24 horas las lesiones de las fibras han alcanzado una notable intensidad; el colapso estructural es evidente y, de acuerdo con el concepto de HARMAN y GWINN,² puede hablarse de necrosis muscular. Las imágenes de la desintegración estructural son muy demostrativas: se advierte una fragmentación transversal repetida y periódica de la fibra, que identificamos con la fragmentación o degeneración discoide de BOWMANN (cita de HARMAN y GWINN (figs. 4 y 5)).

Es muy notable el contraste estructural, realmente manifiesto en las zonas límites, entre las fibras musculares no afectadas y las fibras necróticas. A veces no se trata de un paso gradual sino de un contraste brusco. (figs. 6, 7 y 8).

En el intersticio aumenta el número de leucocitos polinucleares y encontramos algún que otro macrófago.

A las 48 horas la reacción inflamatoria es muy marcada y se observan densos infiltrados de leucocitos polinucleares y algunos elementos linfoides entre las fibras en desintegración. Asimismo se encuentran macrófagos que rodean las fibras, penetran los detritus y desintegran los restos de células musculares (figs. 9 y 10). Una vasodilatación, a veces muy intensa, y un edema perifocal, en ocasiones de gran magnitud, acompañan al proceso inflamatorio. No es raro sorprender trombosis en algunas vénulas.

La destrucción del tejido muscular va seguida de un *proceso de reparación y regeneración* que presenta dos facetas: una muscular y otra conjuntiva.

Por parte del tejido conjuntivo se advierte, ya en el tercer día, la proliferación de los fibroblastos que acompañando a los macrófagos invaden las zonas en necrosis. Esta proliferación fibroblástica de elementos del endomisio, es muy marcada el sexto día, en que se observa un manifiesto tejido de granulación (fig. 11). En el undécimo día se ha originado ya una cicatriz conjuntiva.

Por parte del tejido muscular se advierte el desarrollo de un proceso regenerativo que se hace evidente ya en el cuarto día; a partir de los fragmentos de fibras musculares que han permanecido sin experimentar necrosis, verdaderos muñones, se constituyen cabos regenerativos que progresan hacia el interior de la zona lesionada (fig. 12).

Es muy patente la multiplicación de los núcleos del sarcolema y la basofilia del contenido de la fibra, contrastando con la acidofilia de las células musculares lesionadas. No hemos observado las células miooblásticas mononucleadas que señala VOLKMANN¹² en la regeneración muscular.

Hemos advertido que, en general, no se consigue una regeneración del músculo; recordemos que según LETTERER⁷ no se consigue nunca una regeneración total si la fibra se ha fragmentado, perdiendo continuidad el tubo sarcolémico. En nuestro caso la necrosis y la organización conjuntiva son, en general, al menos para las inyecciones de 1/4 cc. del producto, lo suficientemente extensas para impedir la fusión de los cabos regenerados de uno y otro extremo. Como indica CAJAL,¹⁰ y es bien sabido, la condensación del tejido conjuntivo detiene la progresión de las yemas de crecimiento. Nuestras preparaciones de músculos extraídos en el undécimo día y aún posteriores, demuestran la persistencia de una cicatriz conjuntiva.

Las experiencias realizadas en perros con el producto núm. 1 (conteniendo clorhidrato de tetraciclina) revelaron unas lesiones y una evolución de las mismas muy semejante a las observadas en los conejos, si bien la intensidad lesional fue algo más reducida.

En aquellos animales sometidos a un tratamiento acumulativo de cinco inyecciones aplicadas en cinco días se observaron, ya macroscópicamente, lesiones muy marcadas: una intensa necrosis de la zona afectada con desarrollo de una reacción inflamatoria purulenta que rodeaba al foco y se infiltraba en el tejido muscular y fascias adyacentes. Asimismo apareció un extenso edema perifocal, a veces incluso cutáneo, acompañado de linfadenitis regional. El análisis histopatológico permitió comprobar ampliamente el dictamen macroscópico.

b) ALTERACIONES ANATOMOPATOLOGICAS DETERMINADAS POR LA INYECCION INTRAMUSCULAR DE LOS PRODUCTOS NUM. 2 Y NUM. 3.

El estudio macroscópico de las piezas procedentes de conejos inyectados con estos productos y el análisis histológico de las mismas revelan una intensidad lesional notablemente más marcada.

Las lesiones son en esencia de naturaleza semejante, pero la intensidad de las mismas es muy superior. Independientemente de que la pigmentación determinada focalmente por el producto puede desvirtuar desfavorablemente la impresión macroscópica, llama la atención, en primer término, ya a las 24 horas, la existencia de un intenso edema inflamatorio en las partes periféricas de la lesión y en los contornos de la misma, siendo frecuente que afecte al perimisio e incluso al propio tejido celular subcutáneo. Asimismo destaca una marcada vasodilatación, a veces con trombosis evidente; lesiones que se asemejan a las referidas por HERGOTT y THER.⁵

Los tabiques conjuntivos endomísicos aparecen extraordinariamente distendidos por el edema inflamatorio, no siendo raro observar en ellos redes de fibrina. Las preparaciones y microfotografías son bien demostrativas de estos hechos (figs. 13 y 14).

La lesión parenquimatosa alcanza una intensidad y progresa con una rapidez notables. Las preparaciones histológicas de las piezas extraídas a las 24 horas revelan la existencia de una intensa necrosis muscular con degeneración vacuolar y desintegración total de las fibras muy

marcadas (figs. 15 y 16). En algunos campos, a las 24 horas, se observan tan sólo media docena de fibras no desintegradas en medio de auténticos restos de células musculares, que serán reabsorbidos (fig. 17).

La infiltración leucocitaria del foco evoluciona más lentamente que la necrosis de las fibras; a las 24 horas solamente se encuentran escasos acúmulos de leucocitos polinucleares. Pero pronto su densidad y extensión aumentan considerablemente (fig. 18).

La regeneración del tejido destruido ofrece más dificultades que en el caso del clorhidrato. Cuando se aplican inyecciones repetidas en el perro las lesiones provocadas son muy manifestas; clínicamente la cojera es muy precoz y la necrosis e inflamación purulenta son muy marcadas a la altura del quinto día. La disección muestra a veces una masa necrótica rodeada de abundante exudado purulento.

Naturalmente, las lesiones fueron más intensas al aplicar el preparado núm. 3 (250 mg.) que utilizando el preparado núm. 2 (110 mg.).

c) ALTERACIONES ANATOMOPATOLÓGICAS PROVOCADAS POR LA APLICACIÓN DEL PRODUCTO NUM. 4.

Evidentemente, las lesiones analizadas, tanto en conejos como en perros, son de menor intensidad que las observadas en los casos anteriores. No hemos observado en ningún caso la aparición de edema perimuscular y mucho menos subcutáneo. Las lesiones histológicas son, asimismo, menos marcadas.

* * *

Como se ha indicado anteriormente, hemos realizado una serie de experiencias inyectando en conejos, con utilización de la misma técnica, soluciones tamponadas según las series de SÖRENSEN y de CLARK y LUBS con pH de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10. Nuestras observaciones han permitido comprobar la importancia extraordinaria que, especialmente, el factor acidez puede desempeñar en el proceso lesional. Las soluciones con pH de 2, 3 y aún de 4, determinaron procesos degenerativos de las fibras, de carácter diverso; degeneración hialina, granular y vacuolar que terminaron en una auténtica necrosis muscular con la consiguiente reacción inflamatoria.

Las soluciones de pH elevado provocaron también degeneración de las fibras con desintegración final de las estructuras.

Un estudio más detenido, con información más completa sobre el problema de la irritación local, derivada del pH de los productos inyectados intramuscularmente, será objeto de otra publicación.

DISCUSION

El análisis detenido de las *lesiones anatomopatológicas*, tanto macroscópico como histológico, revela que los productos que contienen *clorhidrato de tetraciclina* determinan una evidente degeneración del tejido muscular, con imágenes de degeneración hialina, granular y vacuolar que conducen a una necrosis final. Las lesiones parenquimatosas se acompañan de un proceso inflamatorio con evidente vasodilatación, edema inflamatorio e infiltrados de leucocitos polinucleares. A continuación sucede una invasión de macrófagos y una organización conjuntiva acompañada de fenómenos de una regeneración muscular incompleta.

Estos hechos objetivos contradicen la opinión de KATZ y KLIOZE cuando afirman que los resultados de la inyección del producto, tamponado con ácido ascórbico, son satisfactorios; en su tabla número 1 califican la irritación determinada por el citado producto como propia de una lesión ligera o moderada.

Consideramos que a este respecto nuestras investigaciones anatomopatológicas son bien demostrativas de la marcada intensidad de la lesión.

En cuanto a la pretendida inocuidad relativa del *fosfato complejo* señalada por DUBE oponemos el resultado de nuestras observaciones macroscópicas e histológicas. Estas revelan el desarrollo de lesiones notablemente más intensas, con edema perifocal muy marcado —según puede advertirse en las microfotografías—, y necrosis de la mayoría de las fibras musculares del foco, muy evidente en nuestras preparaciones (véanse las figs. 13 a 16).

Los compuestos de oxitetraciclina, por el contrario, produjeron lesiones de menor intensidad que las determinadas por las sales ensayadas de tetraciclina, clorhidrato y fosfato complejo.

Al discutir los resultados hemos de tomar en consideración que las lesiones más intensas fueron provocadas por preparados con pH muy

bajo (producto núm. 3, pH = 1,35; producto núm. 2, pH = 1,44). Sin embargo, las lesiones determinadas por el preparado de oxitetraclina (pH 2,2) fueron menos intensas que las originadas por el producto que contiene clorhidrato de tetraciclina (pH = 3.2).

Por otra parte, las inyecciones de soluciones tamponadas a diferentes niveles de pH fueron máximas para los valores extremos.

En las aplicaciones de componentes aislados o de mezclas simples se advirtió la mayor capacidad irritante de las sales tetraciclínicas indicadas (clorhidrato y fosfato) frente a las oxitetraclínicas.

Deducimos de estos hechos, que la intensidad de las lesiones anatómicas depende en parte del pH del inyectable, pero deriva en gran escala, también, de las características intrínsecas del propio producto; de una manera directa, irritando la propia fibra, e, indirectamente, exigiendo un determinado índice de acidez para mantenerse en disolución.

En cuanto al problema de la evolución final de las lesiones y la reversibilidad de las mismas, como hemos expuesto en los resultados, estimamos que cuando el volumen inyectado es grande o las inyecciones repetidas, se establece una cicatriz fibrosa, no alcanzándose una regeneración muscular total. Las yemas musculares de crecimiento ven limitada su progresión y no llegan a fundirse con las opuestas para regenerar el músculo lesionado. No obstante, y de acuerdo con el criterio de LETERER,⁷ consideramos que se alcanza una restitución funcional.

CONCLUSIONES

1) Los productos ensayados, que contienen clorhidrato de tetraciclina, provocan, al ser inyectados intramuscularmente, el desarrollo de lesiones marcadas que afectan al tejido muscular y al conjuntivo intersticial.

2) Las lesiones musculares presentan el carácter de las degeneraciones hialina, granular y vacuolar, coexistiendo los tres tipos de alteración en la misma zona e incluso en la misma fibra; con imágenes de fragmentación o degeneración discoide de Bowmann, muy evidentes a las veinticuatro horas.

3) Las lesiones intersticiales se desarrollan acompañando a las degenerativo-necróticas y se caracterizan por intenso edema inflamatorio e infiltrados con predominio de leucocitos polinucleares, que alcanzan gran densidad a las cuarenta y ocho horas.

4) A la necrosis de las fibras siguen fenómenos de reparación conjuntiva con fibrosis e iniciación de una regeneración muscular que no alcanza a ser completa.

5) Las dosis repetidas en el perro determinan una clara necrosis muscular con exudado purulento intersticial y perifocal acompañados de extenso edema inflamatorio.

6) Las lesiones determinadas por los preparados que contienen fosfato complejo de tetraciclina son evidentemente más intensas, con necrosis más precoz, que las provocadas por el clorhidrato; por el contrario, las lesiones originadas por otros productos tetraciclínicos son de menor intensidad.

7) La intensidad de las lesiones depende en parte del pH del inyectable y en parte de las características intrínsecas del producto.

RESUMEN

Se realiza un estudio anatomopatológico de las lesiones provocadas por inyección de clorhidrato y fosfato complejo de tetraciclina y por el clorhidrato de oxitetraclina. Se estudian las características macroscópicas e histológicas de las lesiones, su evolución y los fenómenos de reparación consecutivos. Finalmente se analizan las relaciones existentes entre diversos factores de los preparados y el desarrollo de las lesiones.

RESUME

On fait une étude anatomopathologique des lésions ou blessures causées par injection de chlorhydrate et phosphate complexe de tétracycline et par injection de chlorhydrate d'oxytétracycline. On étudie aussi les caractéristiques macroscopiques et histologiques des lésions, leur évolution et les procédés de restauration consécutifs. Finalement, on analyse les rapports qui existent entre les divers facteurs des produits et le développement des lésions.

SUMMARY

We have carried out an anatomopathological study on the lesions caused by inoculating Tetracycline Hydrochloride and Tetracycline Phosphate Complex, and Oxytetracycline Hydrochloride. We have studied the macroscopic and histological features or characteristics of such lesions, their evolution and the subsequent procedures of repairing same. Finally we have made an analysis of the ratio existing between the different factors of the preparations and the development of the lesions.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine pathologisch-anatomische Untersuchung über die von der Injektion von Tetracyclinhydrochlorid, Tetracyclinkomplexphosphat und Oxytetracyclinhydrochlorid hervorgerufenen Veränderungen ausgeführt. Die makroskopischen und histologischen Kennzeichen der Veränderungen, die Entwicklung und die Phänomene von folgender Reparatation werden studiert. Endlich werden die Verhältnisse analysiert, die zwischen verschiedene Faktoren des Präparats und die Entwicklung der Veränderungen bestehen.

Nota: Agradezco muy sinceramente a "Antibióticos, S. A." y a su Departamento de Investigación, la ayuda material, la circunstancia y el apoyo cordial que han permitido la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) DUBE, H. W. (1958).—*Antibiotics Annual 1957-1958*: 409, Medical Encyclopedia, Inc.: New York.
- 2) HARMAN, J. W., y GWINN, R. P. (1949).—*Am. J. Path.* 25: 741-755.
- 3) HAYEM, M. G. (1876).—*Dict. Encycl. Sc. Méd.* 10: 699-706.
- 4) HENSCHEL, E. (1959).—*Tierärztl. Umschau* 14: 78.

- 5) HERGOTT, J. y THER, L. (1958).—*Münch. Med. Wschr.* 100: 663.
- 6) KATZ, M., KLIOZE, O., y col. (1955).—*J. Am. Pharm. A.* (Scient. ed.) 44: 751.
- 7) LETTERER, E. (1959).—*Allgemeine Pathologie*: 486. Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
- 8) PAN, S. Y., KLIOZE, O., y col. (1955).—*Antibiotics Annual 1954-1955*: 634. Medical Encyclopedia, Inc.: New York.
- 9) PERKINS, H. A. y col. (1955).—*Antibiot. Med. Clin. Therapy.* 1: 504.
- 10) RAMON y CAJAL, S., y TELLO, J. F. (1953).—*Manual de Anatomía Patológica*: 235. 12ª ed. Científico Médica: Barcelona.
- 11) SPIES, H. W., LEPPER, M. H., y DOWLING, H. F. (1955).—*Antibiotics Annual 1954-1955*: 619. Medical Encyclopedia, Inc.: New York.
- 12) VOLKMANN, R. (1893).—*Beitr. path. Anat. Allg. Path.* 12: 233-234.
- 13) WADDINGTON, W. S. y col. (1954).—*Antib. & Chem.* 4: 1037.

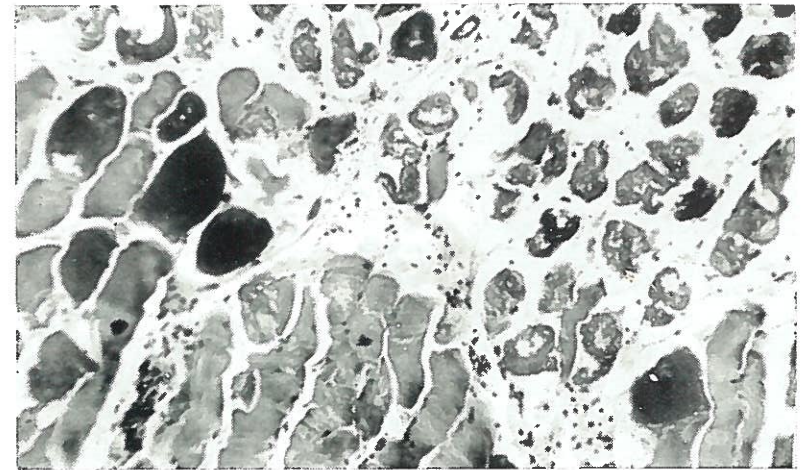


Fig. 1

Lesiones observadas a las tres horas de inyectar la fórmula con clorhidrato de tetraciclina.

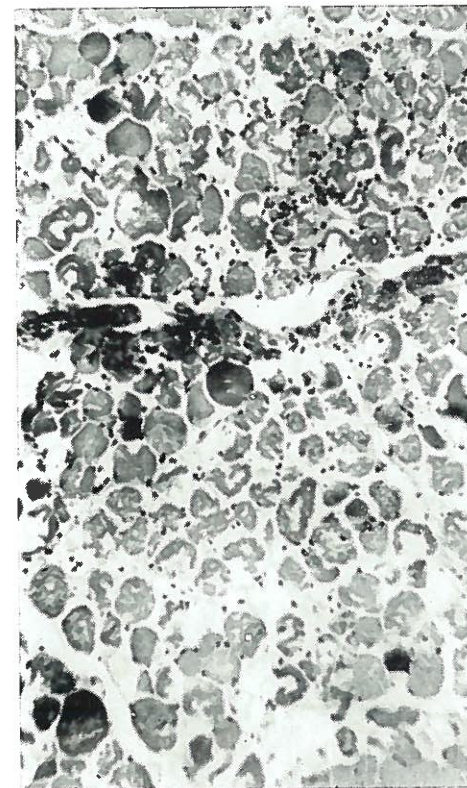


Fig. 2

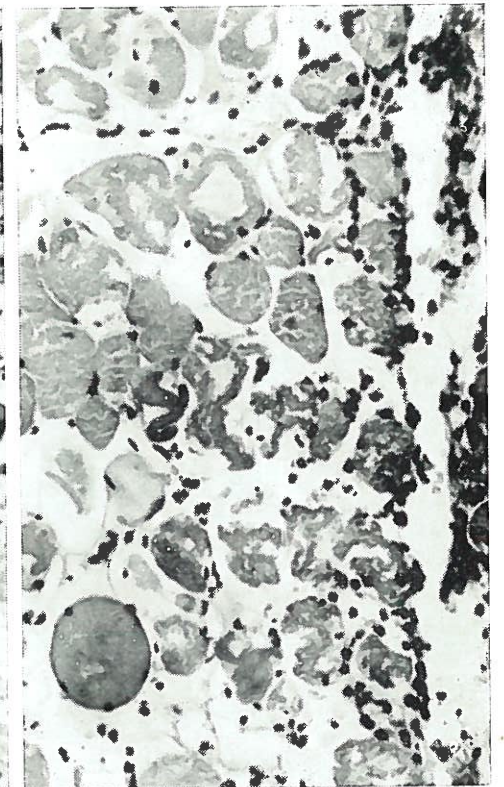


Fig. 3

Lesiones observadas a las cinco horas de inyección del producto núm. 1: intensa degeneración hialina y vacuolar, acompañadas de infiltración leucocitaria.



Fig. 4

Lesiones desarrolladas a las 24 horas: destaca la fragmentación transversal y repetida de las fibras, con imágenes de degeneración discoide.

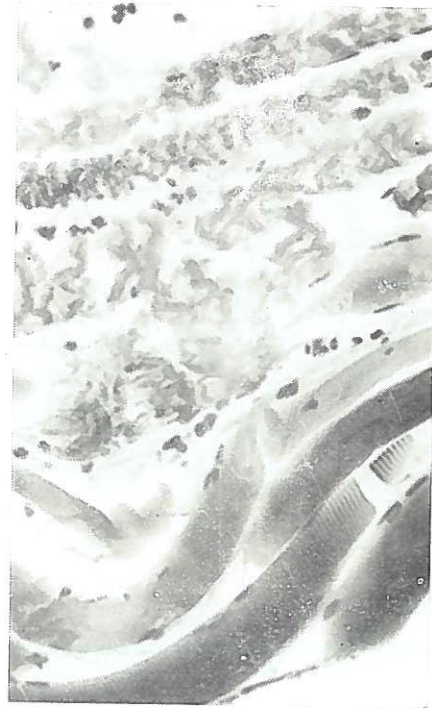


Fig. 5

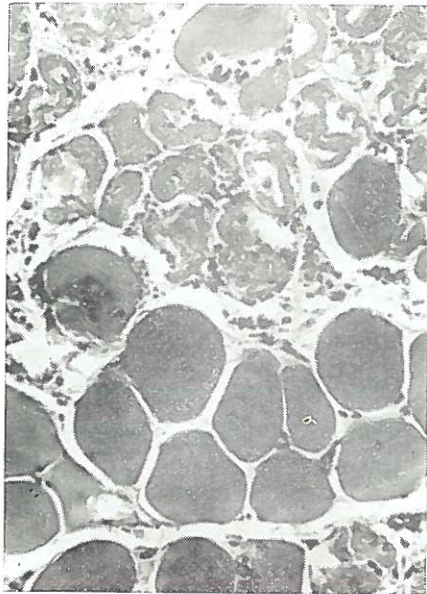


Fig. 6

Imágenes observadas a las 24 horas de inyectar el producto núm. 1: se advierte un contraste muy marcado entre las fibras francamente necróticas y desintegradas y las adyacentes.

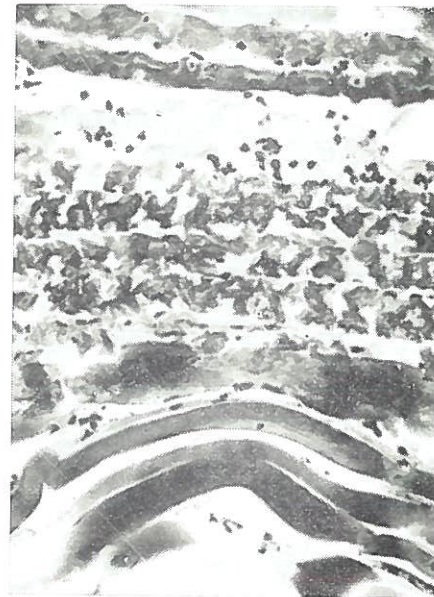


Fig. 7



Fig. 8

Lesiones a las 24 horas de inyección. Aspecto de las alteraciones en la zona límite; degeneraciones granular, hialina y fragmentación de las fibras; acompañadas de infiltración leucocitaria.

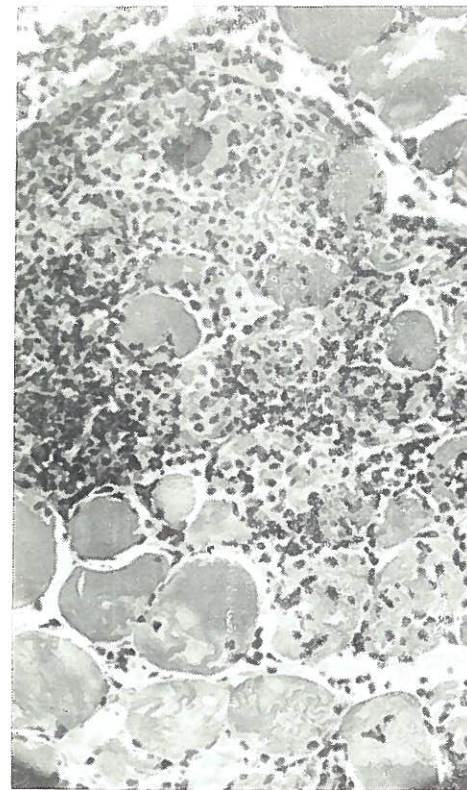


Fig. 9

Infiltrados inflamatorios muy evidentes a las 48 horas después de la inyección del producto núm. 1.

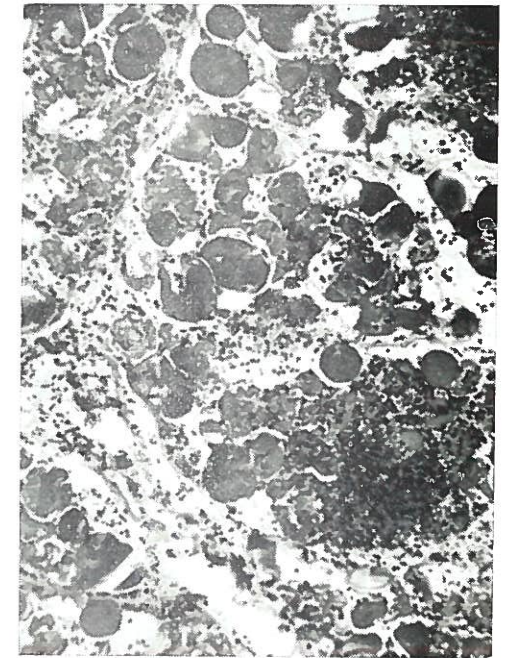


Fig. 10

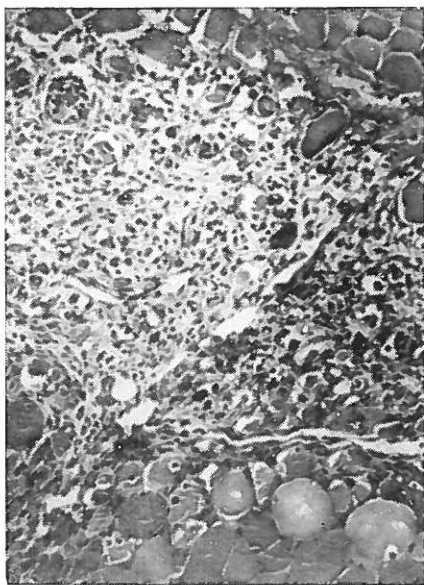


Fig. 11
Organización conjuntiva con cabos regenerativos musculares en 6.º día.

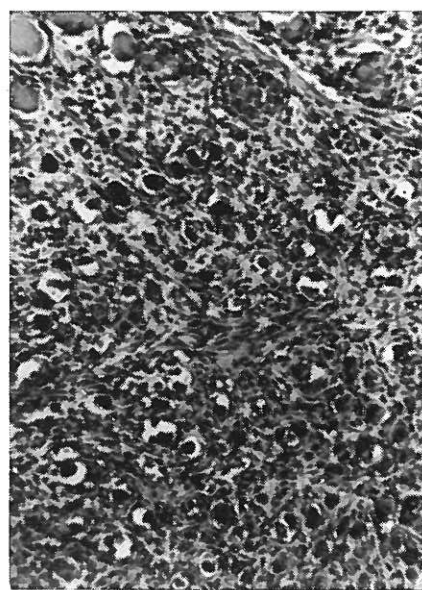


Fig. 12

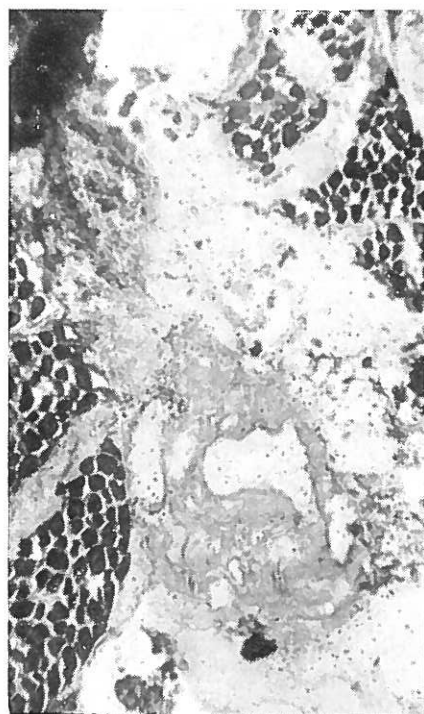


Fig. 13
Intenso edema inflamatorio, desarrollado a las 24 horas de inyectar fosfato complejo de tetraciclina.

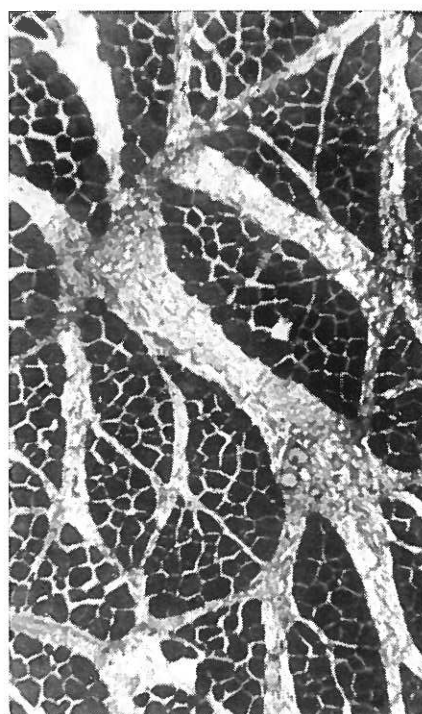


Fig. 14

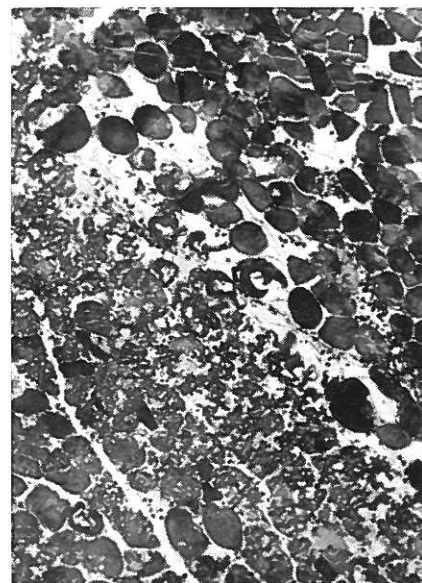


Fig. 15
Lesiones observadas a las 24 horas de inyección del producto núm. 2. Necrosis con desintegración total de las fibras.

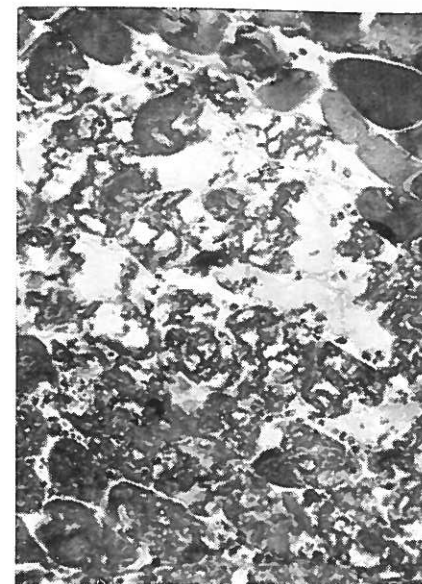


Fig. 16

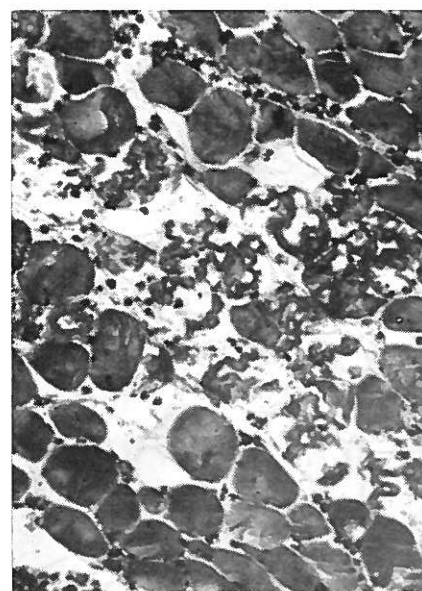


Fig. 17
Marcada necrosis con desintegración casi total de las fibras, a las 24 horas de inyección.

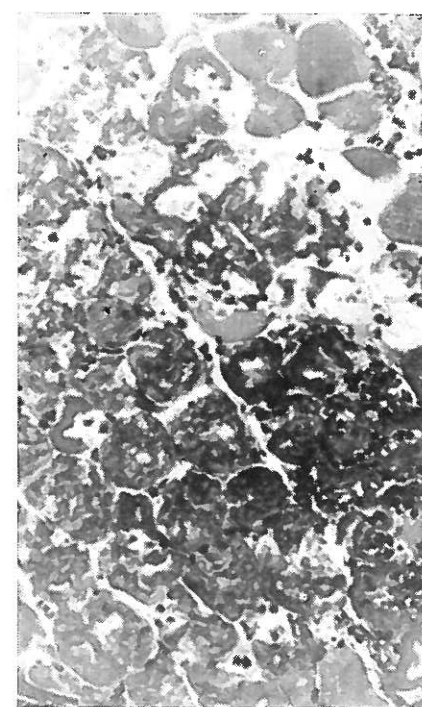


Fig. 18
Necrosis con infiltraciones inflamatorias a las 24 horas de inyección del producto núm. 2.