

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"AMEBIASIS VAGINAL"

(Reporte de 5 casos encontrados en el Hospital General "San Juan de Dios y del Instituto de-Cancerología de esta capital).

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San - Carlos de Guatemala.

Por

JOSE MIGUEL SALAZAR GALVEZ

En el acto de su Investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

PLAN DE TESIS

I. INTRODUCCION

II. GENERALIDADES:

- a) Historia
- b) Historia de las primeras observaciones sobre Amebiasis Vaginal
- c) Observación de la literatura mundial
- d) Morfología e identificación
- e) Patogenia, patología y datos clínico
- f) Laboratorio y patología
- g) Distribución de lesiones y vías de transmisión
- h) Diagnóstico
- i) Evolución y pronóstico
- j) Otras complicaciones
- k) Tratamiento

III. MATERIAL Y METODOS

IV. CASUISTICA

V. COMENTARIO

VI. CONCLUSIONES

VII. RECOMENDACIONES

VIII. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCION

Las afecciones ginecológicas constituyen un amplio porcentaje de la patología de la mujer, considerando su importancia de acuerdo a su localización, extensión y limitaciones que producen por sí mismas. Es definitivo que este estudio es un ejemplo de la variedad de afecciones infecciosas existentes en la esfera genital y que nos hace conocer mejores métodos para el diagnóstico; así como los recursos terapéuticos ordenados, mejorando por lo tanto, el pronóstico para ello. Para este trabajo se ha seleccionado el tema Amebiasis Vulvo-vaginal, ya que su incidencia es baja y sus características clínicas y patológicas algunas veces no específicas han hecho que se incluyan pocas veces en el diagnóstico diferencial de las lesiones de esta área anatómica; y con mayor razón en nuestro país en el cual se considera como una entidad endémica la amebiasis en general. Por lo tanto en todos aquellos países en donde la amebiasis intestinal es endémica deberá siempre llevarse en mente que, cualquier ulceración del cuello uterino vagina o vulva, podría ser de origen amibiano, debiendo de quedar claro que la amebiasis cervico-vaginal puede confundirse clínicamente con un carcinoma del cuello uterino, y que ocasionalmente ambas entidades pueden coexistir.

La cobertura de una mayor población sometida al examen de Papanicolaou, ha aumentado lentamente produciendo entonces un incremento de la detección de afecciones de variado tipo; y es así como el examen basado en esta técnica en toda paciente ginecológica ha contribuido enormemente para la detección cada día más frecuente de casos de amebiasis vaginal; aún de aquellos no

Para la realización de este trabajo fue efectuada una revisión en los diferentes departamentos de patología de nuestro país, tratando de encontrar el total de casos detectados a la fecha, y asimismo hacer un análisis cuidadoso de cada uno de ellos para poder obtener conclusiones en relación con sus características específicas clínicas y sobre los tratamientos efectuados.

II. GENERALIDADES

II-a. Historia:

La amibiasis que afecta el aparato genital femenino es poco conocida tanto en nuestro medio como mundialmente; sin embargo, existe una variedad de artículos publicados en el extranjero, siendo catalogada este tipo de lesión en esta localización como sumamente rara, sin embargo, debemos admitir su existencia y a considerarla como no excepcional.

Debe tenerse en cuenta que entre la amibiasis, el síndrome disentérico, es el más corriente, siguiéndole la localización hepática (4). La acción de la amiba hystolítica (única patógena en el hombre), no se circunscribe únicamente al intestino grueso, ya que es susceptible de pasar al torrente sanguíneo, creando una forma "Septicémica" (4), pudiéndose de esta manera localizarse en cualquier parte del organismo, y así producir los síntomas y lesiones más variadas. En muchas ocasiones se ha considerado que la amibiasis intestinal es la etapa o forma inicial.

De esta manera se cree que el posible origen de la amibiasis vaginal tenga su inicio por coitos contranatura o bien por malos hábitos higiénicos (14). Históricamente sabemos que el primero que comprobó la presencia de amibas en las heces de un disentérico, fue Lösch en el año 1875 (San Petesburgo, Rusia); que de acuerdo a su descripción se trataba de Entamoeba Hystolítica; se duda sobre que alguien lo haya hecho antes (4.7). En 1873 fueron tratados en Egipto varios casos de abscesos hepáticos y ulceraciones intestinales, en donde Koch encontró la amiba hystolítica.

Las primeras descripciones clínicas sobre 150 casos fue efectuada por Kartulis en 1886 (Egipto). En el año 1887 este mismo autor encontró el protozoo en el material de un absceso hepático y en 1904 en un absceso cerebral secundario a disentería (4.7). En los E.E.U.U. los primeros estudios sobre amiba hystolítica fueron realizados por Osler y Stengel (1890). En el año 1892 Fruse, y Kovacs en 1894, experimentaron la enfermedad en gatos, demostrando el poder patógeno de la E.hystolítica; 1893 Quincke y Roos describieron exactamente la Entamoeba Hystolítica y por primera vez se hizo una descripción de los quistes. Craig en 1915 reportó las diferencias precisas entre la E. Hystolítica y la E. Coli (4.7); esto mediante experimentos de inoculación al gato, Werner en 1908, Hartmann en 1911 y Walker y Sellards en 1913 efectuaron algunas experiencias en voluntarios humanos, mediante la ingestión de quistes de amiba hystolítica, confirmando de esta manera el poder patógeno de la misma y la inocuidad de la E.Coli. En años posteriores (1911-1919), otros investigadores descubrieron otras especies de amibas, que son consideradas comensales inocuos del intestino (7). Cutler en 1918, logró el primer cultivo *in vitro*. Craig logró mantener una cepa que al cabo de cinco años conservaba su poder patógeno.

La serología y fijación de complemento en la sangre de amibiásicos fueron estudiados por Izar (1914), Scalas (1921), Craig (1927), Mendez (1932) y otros (4).

Durante mucho tiempo la amibiasis fue considerada y clasificada como entidad tropical, y no fue sino en 1933, que se demostró su presencia en las zonas templadas con la epidemia de Chicago (4,21). Actualmente es considerada como enfermedad cosmopolita y de carácter endémico.

se ha comprobado su existencia en el viejo y nuevo continente; considerando su mayor morbilidad en la edad temprana (niñez); teniendo predilección en algunos países por aparecer más frecuentemente en ciertas estaciones del año.

II-b. Historia de las primeras observaciones sobre amibiasis vaginal:

Por el año de 1891 Baelz observó en una paciente deshauciada, la presencia de amibas en vejiga y vagina, aunque no se hace constar ningún estudio orientado a ello.

En 1892 Jurgens presentó un caso en que la amiba fue encontrada post-mortem en una paciente que había padecido cistitis en la vagina y vejiga.

En 1937, K.D. Mahonar de Bombay, efectuó estudios exhaustivos con el fin de determinar en una paciente de 27 años en el quinto mes de embarazo, la posibilidad de amibiasis vaginal, ya que cinco exámenes consecutivos de orina cateterizada, se encontró la presencia de amibas típicas, siendo los resultados negativos.

Existe en la literatura mundial, referido hasta el año 1875, el hallazgo de amiba vaginal que Blanchard llamó "Ameba Vaginalis".

La primera descripción sobre amibiasis uterina la hizo Lee en 1932 (15), de dos casos de cáncer del cuello uterino en los que se habían injertado amibiasis a consecuencia de una fístula recto-vaginal. Sin embargo, se habla en la literatura mundial sobre que el primero en descubrir una amibiasis uterina pura fue Wu en enero de 1935 en China; ya que en su caso no existían lesiones vaginales ni fistulosas (2,11). Encontramos en el año 1940 el trabajo de tesis del

Dr. Aycinena y Echeverría que mencionan a la amibiasis vaginal, como causa de la amibiasis de las vías urinarias (4). En 1944 de Rivas presenta un caso de amibiasis uterina, que se diagnosticó con autopsia; Otto Paz (Argentina) un año más tarde reporta el tercer caso que puede catalogarse de puro. En 1960 se publicó un tercer caso de amibiasis uterina con localización exclusiva al cuello, en el que las lesiones primitivas habían existido tiempo atrás en el recto sigmoide.

En el año de 1958, se trató el caso de un sujeto de 65 años, campesino quien en su interrogatorio refirió un año de evolución de escurrimiento ureteral, disuria; durante cinco meses continuó con la molestia, después de los cuales notó apareamiento de una masa de tejido de neoformación en las extremidades del pene, la que posteriormente se ulceró. El examen de orina y corpológico no demostraba amibas; se procedió a efectuar biopsia para averiguar la naturaleza de la lesión, que entre otras cosas se hizo el hallazgo de amibas hystolíticas; fue objeto de estudio posterior quedando ignorado el modo de contaminación, el enfermo nunca practicó el coito anal y no fue posible examinar a la cónyuge, quedando en el ambiente meras suposiciones (2,18).

Se ha considerado que México es uno de los países latinoamericanos que posee la incidencia más alta de amibiasis en general y en donde se han reportado el mayor número de casos de amibiasis vaginal dentro de la literatura mundial.

En los E.E.U.U., en el año 1943 en un estudio de 200 casos de leucorrea el 0.5% de ellos era causado por la Entamoeba Hystolítica, estudio efectuado por Bickers (11); además en 1943, E. M. Morse y S.P. Seaton, mencionaron casos de

amibiasis cervico-vaginales. Sin embargo, reportamos que el primer caso reportado en la literatura mundial diagnosticado por biopsia y con curación lograda, fue la de Otto Paz en Argentina (11).

El citólogo Pedro Valenzuela Duriet (México), presentó un trabajo sobre "AMIBIASIS DEL APARATO GENITAL FEMENINO. EL METODO DE PAPANICOLAOU EN SU DIAGNOSTICO"; en el cual informa de 16 casos; de los cuales 15 son de amibiasis cervico-vaginales y uno de amibiasis endometrial, todos reportados por los laboratorios de citología de los hospitales "Juárez", "General", No.1 de Gineco-Obstetricia y de la raza del IMSS, así como del de Oncología de la misma institución (11,15).

En 1967 el Dr. Duarte Contreras y colaboradores en México, publica la frecuencia relativa de la amibiasis genital femenina; refiriéndose encontrarla más frecuentemente en niñas que en mujeres adultas. Estos autores estudiaron en el curso de dos años, ocho pacientes; cinco niñas menores de cuatro años y tres mujeres adultas; en las niñas se efectuó el diagnóstico por exámenes en fresco y en algunos casos por Papanicolaou, este segundo con fines puramente científicos. En la mujer adulta, se efectuaron exámenes seriados, coloración de Papanicolaou y biopsia en 2 de los 3 casos. En todas las pacientes estudiadas, se encontró concomitante la presencia de amiba hystolítica en las heces por medio de exámenes coprológicos (7).

El Dr. Ahued-Ahued en noviembre de 1971, publica un artículo titulado: "Amibiasis vaginal", donde considera que los reportes mundiales y nacionales son sumamente escasos; siendo útil sin embargo, que el Gineco-Obste

tra, piense en esta patología, sobre todo ante cuadros ginecológicos oscuros (3,13). En dicha revisión efectuada a finales de 1971 en México; "Revisión de los ingresos de Ginecología del Centro Hospitalario 20 de Noviembre", del I.S.S.S.T.E., encontrando 12 casos de amibiasis genital entre 8050 ingresos en 10 años de trabajo. En dicho estudio se comenta que en tres casos de los doce, hubo coexistencia de la amibiasis genital con una neoplasia genital, dos de ellos cáncer cérvico-uterino y un adenocarcinoma del endometrio.

Se resume en que el tipo de leucorrea rebelde al tratamiento, hemato-purulenta, fétida y con salida de material necrótico por genitales, debe hacer pensar en la existencia de amiba hystolítica y efectuar estudios correspondientes (3). En un seminario efectuado en San Salvador por el (ERCECAP), Escuela Regional de Citología Exfoliativa de C.A. y Panamá; a fines del año 1972 se presentaron dos casos de amiba hystolítica del cérvix, diagnosticada por Papanicolaou.

II-c. Observaciones de la literatura mundial:

La primera observación de amibiasis uterina la efectuó Lee (2,15) en el año de 1932; estando asociada a neoplasia; y se le atribuye a Wu (3,7) en China en el año 1935 la primera observación de amibiasis vaginal pura. Posteriormente se han ido reportando una serie de casos que con la experiencia y los métodos modernos han llevado a esta entidad a un lugar preferencial de estudio, como lo demuestran los reportes de trabajos de México del año 1971 (3).

II-d. Morfología e identificación:

La Entamoeba Hystolítica es un parásito que se encuentra frecuentemente en el intestino del ser humano, en ciertos primates superiores y en algunos animales caseros. Probablemente la mayoría de los casos permanecen asintomáticos.

A. Organismos típicos: La ameba hystolítica puede encontrarse en las heces y en los tejidos en tres estadios de su proceso evolutivo: La Entamoeba Hystolítica como forma activa, el quiste inactivo y el prequiste intermedio. El trofozoito ameboide se encuentra en los tejidos durante la invasión y en las heces líquidas durante la desinteria amebiana. El tamaño es de 15-30 micras (límite 10 a 60). El citoplasma es granuloso en aproximadamente sus dos tercios; puede contener eritrocitos (patognomónicos), pero no bacterias y es diferente del ectoplasma claro que lo rodea. La tinción con hematoxilina férrica muestra la membrana nuclear rodeada de gránulos finos y regulares de cromatina, que forman un contorno regular alrededor de la periferia; el cariosoma central es pequeño y fuertemente teñido. Los movimientos del trofozoito en un medio caliente y recién obtenidos, son vivos y aparentemente intencionados. Los pseudópodos tienen la forma de dedos y son anchos. Las amebas moribundas son lentas, con poca diferenciación del ectoplasma, pero su núcleo es más definido. Las formas prequísticas casi no realizan movimientos, les faltan los pseudópodos y tienen un ectoplasma pequeño, no contienen eritrocitos u otros restos y son solamente un poco mayores que los quistes. Pueden encontrarse en las heces líquidas. Los quistes se encuentran solamente en la luz del colon y en las heces fluidas o formadas, oscilan

do en tamaño en las formas patógenas entre 10 a 20 micras. El quiste inicial de un núcleo puede contener una vacuola de glucógeno y ciertas barras o cuerpos cromatoideos que se tiñen marcadamente. La reproducción pronto dentro del quiste basta para producir el quiste de cuatro núcleos, generalmente sin cuerpos cromatoides ni vacuolas de glucógeno. El diagnóstico se apoya en las características del quiste.

- B. Cultivo: Los trofozoitos se estudian fácilmente en los cultivos y tanto el enquistamiento como el exquistamiento se puede controlar fácilmente.
- C. Requerimientos de crecimiento: El crecimiento es más vigoroso en ciertos medios complejos y ricos, bajo una anaerobiosis parcial de 37°C, y un Ph de 7.0 con una flora mezclada o por lo menos con una sola especie coexistente, por ejemplo, el estreptobacilo.

El crecimiento en cultivo de tejidos es mejor en una anaerobiosis parcial.

- D. Variación: Las variaciones en el tamaño de los quistes y la presencia de formas pequeñas no patógenas, han sido objeto de discusión, ya que el quiste pequeño puede representar una raza (inferior), un mutante (inferior), seleccionado en el intestino, de una ameba polimorfa o de una especie distinta. Además existe la controversia sobre el cambio de comportamiento biológico entre una fase no invasora de comensal y las fases invasoras de un mismo individuo.

II-e. Patogenia, patología y datos clínicos:

La multiplicación se realiza en los trofozoitos y de nuevo (cuádruple) en los quistes. -- Los trofozoitos emergen de los quistes ingeridos a su entrada al colon. La mayor concentración de amibas se realiza en los lugares -- en donde existe un mayor estancamiento fecal, por ejemplo, en el ciego y la parte inferior del colon ascendente, en el colon sigmoides -- y en el recto. La invasión de las mucosas -- por las amibas, con la ayuda de los fermentos proteolíticos, conducen a una invasión de las pequeñas cavidades en forma de botellas que -- contienen restos de células, moco y organismos. Se presume que este proceso continúa en los quistes de portadores asintomáticos, pero no hay certidumbre; algunos autores piensan -- que los trofozoitos pueden existir en el lumen sin invadirlo. La invasión activa conduce sin embargo a la invasión lateral de las -- pequeñas cavidades con destrucción del tejido debajo de sus bordes y producción de úlceras -- que se pueden hacer coalescentes. Esto, es -- acompañado por diarrea o disentería, en la -- que los trofozoitos son arrastrados con el moco y algunos eritrocitos en las heces fluidas. En la ausencia de una gran inflamación, la -- destrucción y regeneración se suceden simultáneamente, a menos que sobrevenga una infección secundaria. Este proceso puede conducir a apendicitis, perforación, hemorragia y a -- granulomas amibianos, amebomas, autocuración, o a la pseudopoliposis. La pared del intestino es friable y la cirugía está contraindicada en el período activo. Se supone que la infección extraintestinal es metastática, aunque ocurre rara vez por propagación directa -- desde el intestino.

II-f. Laboratorio y patología:

Los estudios de laboratorio se deben iniciar con la toma de una muestra en fresco del fondo de saco vaginal posterior, cérvix y paredes vaginales. Se hacen pruebas de lugol, así como el estudio bacteriorasitológico de rutina en toda mujer con antecedentes de flujo vaginal. Además se incluirá el estudio histopatológico de la biopsia de las lesiones genitales femeninas; siendo este método concluyente y le evita molestias a la paciente y el retardo del diagnóstico.

No debe de olvidarse el emplear o hacer el estudio serológico que, aún no siendo confirmativo de una amibiasis actual, si es probablemente más objetivo por su carácter cuantitativo; siendo estas pruebas precisas y definidas; encontrándose sin embargo casos en los cuales son débilmente positivas.

En relación con la patología macroscópica pueden evidenciarse las lesiones genitales clásicas dependiendo de la agresividad de la infección; encontrándose las lesiones localizadas en áreas externas como vulva, hasta áreas internas que incluyen cérvix y fondo de saco posterior vaginal o más. El estudio de biopsia de la lesión amibiana es el método de elección para confirmar el diagnóstico clínico, ya que dicha técnica identificará las formas patognomónicas de la amiba hystolítica, como lo son los trofozoitos con inclusión de eritrocitos en su citoplasma y la reacción inflamatoria ligera con destrucción tisular debida a la necrosis coagulativa eosinófila granular.

II-g. Distribución de lesiones:

Prácticamente en todas las estructuras del cuerpo humano, se han descrito lesiones por Entamoeba Hystolítica; y con excepción de las formas mucocutaneas afortunadamente raras, las lesiones primarias ocurren en el revestimiento epitelial del intestino grueso, más frecuentemente en el ciego y recto sigmoide; considerándose las demás localizaciones extraintestinales como secundarias a través de tres mecanismos: Diseminación hematógena, extensión directa y perforación o ruptura.

La amibiasis genital femenina en nuestro estudio se presentó como localización única en aproximadamente la mitad de los casos en relación con estudios realizados en otros países. Casi en una tercera parte de las enfermas ocurre como una extensión de la amibiasis intestinal y por último, puede ser una más de las localizaciones de la amibiasis diseminada.

Es de notarse la relativa frecuencia de fístulas rectovaginales producidas por esta localización de la amibiasis.

A juzgar por los datos obtenidos, no es fácil de terminar las condiciones que permiten la invasión del aparato genital femenino por Entamoeba Hystolítica.

II-g. Vías de trasmisión:

Entre ellas, podemos considerar a la autoinoculación, que es resultante de los malos hábitos higiénicos; la invasión por vecindad, y la llegada directa del parásito al tracto genital sin que exista enfermedad intestinal. Es interesante haber notado el escaso número de pacientes menopá-

sicos y la relativa frecuencia de pacientes de edad avanzada, con amibiasis genital ya que se sabe que el epitelio ginecológico en esta época de la vida sufre cambios atróficos después de la menopausia, que lo hacen menos apto para defenderse de infecciones y en el caso particular probablemente también de infestaciones parasitarias.

La dificultad para establecer una relación definitiva entre la amibiasis genital y los antecedentes de amibiasis, coinciden con la expresada por Sepúlveda (3) en relación con el abceso hepático amibiano.

II-h. Diagnóstico:

El cuadro clínico y el aspecto macroscópico de las lesiones genitales, frecuentemente sugieren un diagnóstico de neoplasia maligna avanzada del aparato genital femenino. Cabe sospechar amibiasis ginecológica cuando se observan lesiones en las que predominan las necrosis y en las que se perciben una fetidez que pudiera calificarse de fecaloide, que difiere de la que se percibe en las lesiones avanzadas de carcinoma. Es necesario insistir en la selección especial de este grupo de pacientes, por lo que las conclusiones que se puedan obtener de este estudio deben considerarse aplicables solamente a las condiciones descritas. Aunque el principio general del diagnóstico de la amibiasis es aplicable al caso de la infestación ginecológica, por cuanto debe basarse en la identificación de la E.Hystolítica en la lesión, los métodos más útiles para llegar a este diagnóstico difieren de los de otras localizaciones de la enfermedad. En esta casuística la citología exfoliativa y la biopsia de la lesión fueron los métodos de mayor utilidad para encontrar las amibas en el flujo vaginal, o en

los tejidos tomados por biopsia. En algunos casos se sospechó el diagnóstico por el aspecto necrótico de la lesión. Se corroboró con la respuesta terapéutica a los anti-amibianos.

Dada la elevada frecuencia de diseminación a otros órganos y sistemas, cuando se encuentren amibas en el aparato genital femenino es conveniente hacer una investigación clínica completa para descartar formas diseminadas de la infección, no solamente para hacer un diagnóstico preciso e integral, sino para planear el tratamiento y hacer la vigilancia clínica correcta del caso después de terminada la terapéutica anti-amibiana. Los lineamientos generales de la terapéutica de la amibiasis ginecológica son idénticos a los de las amibiasis invasoras de cualquier localización. En la experiencia oncológica, los resultados terapéuticos han sido satisfactorios por cuanto son comparables a los estudios obtenidos en hospitales de Medicina General; por lo que nos hace pensar que no hay riesgo especial en la invasión amibiana genital asociada con cáncer. Cuando existe la asociación de carcinoma cervico-uterino o carcinoma rectal con amibiasis, es necesario una valoración clínica después del tratamiento anti-amibiano, ya que los cambios inducidos por la amibiasis dan lugar a error en la valoración del estadio del tumor y por el riesgo de pasar inadvertido un carcinoma cuando, con las primeras biopsias, se hizo el diagnóstico de amibiasis y al terminar el tratamiento se observó una lesión aparentemente residual que en una nueva biopsia correspondió al carcinoma oculto.

Las experiencias sobre carcinoma y la influencia de la amibiasis sobre el mismo, no parecen modificar la actividad y agresividad de aquel.

II-i. Evolución y pronóstico:

Prácticamente demostrado e identificado el agente causal de la infección y lesión tisular la terapéutica anti-amibiana está determinada por la medicación clásica comprobada por la experiencia y la cual se circunscribe a tratamientos establecidos, lográndose recuperaciones asombrosas en los casos vistos en este trabajo, observándose la restitución de los tejidos genitales, así como la recuperación del estado general de las pacientes.

El pronóstico en síntesis general es excelente ya que, la terapéutica nos lleva a una cura total desde el punto de vista médico; así como en los casos avanzados donde la cirugía como tratamiento asociado al médico, cumplió su función reconstructiva para proporcionarle a la paciente el máximo de ventajas y de recuperación de sus funciones vitales. Todo esto se logra dependiendo del tiempo en que se detecte la sintomatología y el grado de lesión, así como el estado general de la enferma. Se reportan de 20 a 40% de mortalidad en casos de amibiasis general y en particular disentería antes del uso de la Hemetina, la que desde su uso revolucionó el pronóstico; en los casos en que exista asociación con lesiones neoplásicas el pronóstico dependerá de la malignidad y no de la infección propiamente dicha.

II-j. Otras complicaciones de amibiasis:

Prácticamente en todas las estructuras del cuerpo humano, se han descrito lesiones por Entamoeba Hystolítica; por lo que la invasión de los órganos de la economía se evidencian, siendo la complicación más común la del absceso hepático amibiano (4% o más de las infecciones clínicas, variando intensamente en las diferen-

tes poblaciones), las cuales parecen ser debidas a microembolias, que incluyen a trofozoitos llevados a través de la vena porta. La peritonitis y los absesos extra-peritoneales secundarios a perforación intestinal; los absesos pulmonares de origen embólico así como por vía directa por el diafragma por lo que se describe más frecuentemente en el lado derecho. La apendicitis, causa importante de peritonitis producida por la perforación de la misma por la erosión causada por la amiba; así como se reportan casos de absesos cerebrales y de bazo, como lesiones óseas y dermatológicas.

K) TRATAMIENTO MEDICO DE LA AMIBIASIS:

Las drogas que por experimentación de laboratorio y por práctica clínica han dado los mejores resultados son:

El clorhidrato de emetina y la dehidroemetina a dosis de 1 mg/kg peso por día durante 10 días.

La cloroquina a la dosis de 900 mg por día por 10 días, continuando por 600 mg por 10 días más.

El Metronidazol a la dosis de 2 gr. al día durante 5 días. En caso de que no haya mejoría del cuadro clínico, se prolongará hasta completar 10 días.

Las Oxiquinoleinas a la dosis de 2 gr. al día, por 10 a 20 días.

Los Arsenicales a la dosis de 750 mg. al día por 10 días.

La Paromomicina 1,500 mg al día por 10 días

y la Eritromicina 300 mg. al día por 7 días.

Por estudios presentados en diversos Seminarios, así como los estudios de Powel y Elsdon-Dew (22-25), se concluye que la emetina, la dehidroemetina y la cloroquina son efectivas en el 70% de los casos tratados; el Metronidazol lo ha sido en el 89% de los casos, por lo que se considera al Metronidazol como la droga de elección para el tratamiento de la Amebiasis en general, así como en los casos graves, debe agregarse dehidroemetina, lo que aumenta la curación a un 96% de los casos tratados. El empleo de las demás drogas estará condicionado a la intolerancia que pueda tener el enfermo a la dehidroemetina o al metronidazol.

La amibiasis invasora es un padecimiento que reviste en ocasiones gran gravedad y puede llegar a ser mortal. Es obvio que, para su resolución satisfactoria, deben reunirse todos los métodos diagnósticos y terapéuticos disponibles.

En el tratamiento de los enfermos con amibiasis invasora grave, el tratamiento a seguir después de la prueba médica es la quirúrgica, siendo el cirujano, consciente de que la cirugía es una parte de la terapéutica, necesita tener presente tres hechos importantes: El primero es la estrecha colaboración que debe existir entre él y el internista, para que en caso necesario se ofrezca el tratamiento quirúrgico al enfermo de amibiasis que lo requiera. El segundo se refiere al conocimiento de las alteraciones sistémicas ocasionadas por la amibiasis invasora, las cuales tienen que ser corregidas simultáneamente al padecimiento general. Finalmente,

deben precisarse con cuidado el momento y el tipo de intervención quirúrgica en cada caso para ofrecer al enfermo las mejores posibilidades de curación.

Como forma de ilustración, quiero presentar un medicamento de los más recientemente utilizados para el tratamiento de la amibiasis y que lamentablemente en nuestro país no tenemos estudios con el mismo, pero se reporta como un fármaco nuevo de salida al mercado con estudios extranjeros alentadores, ya que nos ofrece un medio más para el combate activo del flajelo de la amibiasis en general; este medicamento es el 1-2 (etil-sulfonil)-etil-2-metil 5-nitroimidazol, que se absorbe bien por vía vaginal y oral, alcanzando la máxima concentración en el plasma de dos a cuatro horas después de su administración (estudio del tinidazol en el tratamiento de la rectocolitis amebiana por los Doctores Mario Orozco Hoyos, Sigifredo Franco Marín y Harold Soto; abril 1975 Colombia); siendo la ventaja de este fármaco el tiempo de tratamiento el cual se circunscribe a 2 gramos diarios en una sola toma por 48 horas.

III-MATERIAL Y METODOS

En este trabajo se reportan 5 casos confirmados de "Amibiasis Vaginal". que a mi entender son los primeros en presentarse en un trabajo de tesis de esta índole, para la cual se tomó como base un caso del Hospital General "San Juan de Dios", observando desde su ingreso a la emergencia de Ginecología por mi persona, llenándose los requisitos básicos para su ingreso a la sala de Ginecología "B", previo a las pruebas confirmativas de diagnóstico, como lo fueron los Papanicolaou seriados y las biopsias practicadas por el autor del presente trabajo. Dicho caso fue diagnosticado el 30 de octubre de 1977 recibiendo el tratamiento médico y quirúrgico que requería el mismo, dándosele de alta a la paciente con una recuperación satisfactoria como se describe posteriormente en la casuística de este estudio.

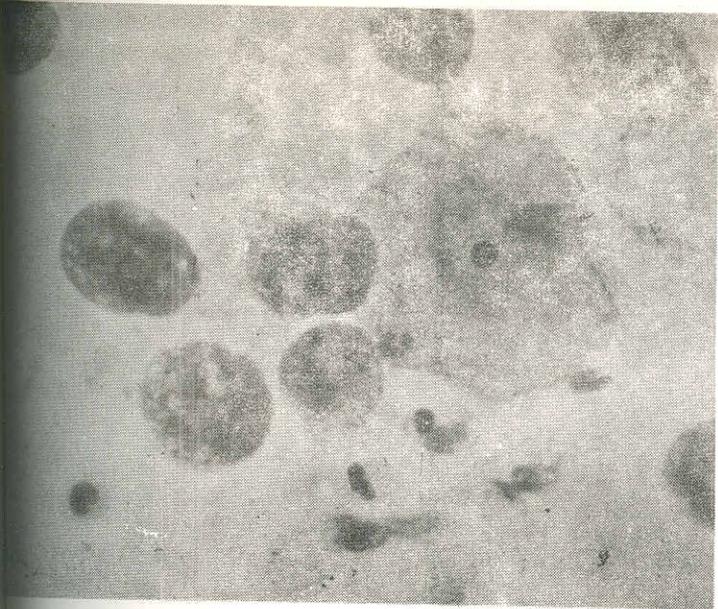
En base a este caso, se investigó los archivos del Depto. de Patología sección de Citología foliativa del Hospital General "San Juan de Dios", encontrándose otro caso, el cual fue visto en la consulta externa, no volviéndose a saber del mismo por ausencia de la paciente.

Seguidamente se consultó con los archivos del Instituto de Cancerología (INCAN), quien nos proporcionó 3 nuevos casos diagnosticados por Papanicolaou los cuales son presentados en este estudio.

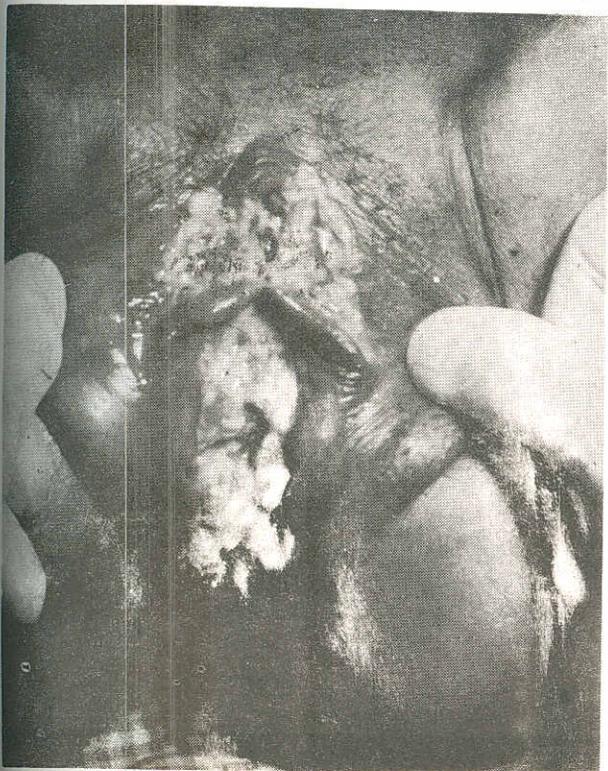
Como parte de la observación clínica a que fueron sometidas las pacientes, nos interesó los siguientes datos: Edad, raza, lugar de residencia, motivo de consulta, paridad, tiempo y evolución de los síntomas, antecedentes de episodios diarréicos etc. Seguidamente se procedió

...tas microscópicas de frotos de secreción vaginal por técnicas de papanicolaou. Así como de biopsia de leiones cervicovaginales, evidenciándose tipos de amiba hystolítica con incrustaciones de eritrocitos en abundancia.





macroscópica de lesiones genitales externas causadas
entameba hystolftica en un caso invasivo.



al examen físico, así como al examen ginecológico en el cual la paciente en posición de litotomía, se hizo previa separación de labios mayores la introducción de espéculo bivalva, poniéndose al descubierto el cérvix y el fondo de saco posterior. Se tomó muestra de secreción del cuello uterino y fondo de saco posterior para técnica de Papanicolaou y toma de muestra de tejidos para biopsia tanto de vagina como de cérvix. Para complemento de nuestro estudio se efectuó revisión de literatura mundial, así como revisión de tesis sobre el tema y consultas hechas a inminentes especialistas de nuestro país.

IV-CASUISTICA

Caso No. 1

R.M. 13797-74, 30 años de edad, indígena, residente de esta capital, admitida al Hospital General "San Juan de Dios".

M.C.: Hemorragia vaginal de 9 días de evolución.

Antecedentes importantes:

Ingreso anterior 8 días antes por embarazo de 27 semanas por altura uterina y trabajo de parto activo; obteniéndose un niño de 3 libras 8 onzas de peso; quien falleció tres días después por prematuréz y síndrome de dificultad respiratoria, quedando la madre con hemorragia vaginal ligera. No se hizo autopsia al recién nacido.

Antecedentes Gineco-Obstétricos: G2, P2, ABO, CO.

Datos positivos: E.Ginecológico: Genitales externos de múltipara, con extensas áreas de destrucción y necrosis en labios mayores y menores, clítoris y región perineal; vagina ocupada por masa de aspecto fungoide, que parecía proceder de cuello; dicha masa era sumamente irregular, blanda, friable, que sangraba fácilmente; útero aumentado de tamaño. Teniéndose la impresión clínica de un Coriocarcinoma metastático. Se demostró además una fístula recto-vaginal

de aproximadamente 10 cm. de longitud con salida de heces fecales con restos necróticos y líquido sanguinolento y purulento excesivamente fétido por vagina.

E.Heces: Quistes de amiba hystolítica +++

Papanicolaou: Seriadados que demostraron abundantes trofozoitos de ameba hystolítica conteniendo eritrocitos fagocitados.

Biopsia: Abundantes trofozoitos de ameba hystolítica, acompañado de necrosis coagulativa extensa de las células epiteliales escamosas y reacción inflamatoria aguda.

E.Orina: 40 a 50 leucocitos por campo.

Hematología: Hb. 8.5 grs. Ht.28 - V.S. 126 mm por hora.

Proteínas totales: 5.07 grs.

Diagnóstico: Amibiasis vaginal Anemia
Enterocolitis amibiana DCA
Infección urinaria

Tratamiento: Emetina 40 mg. I.M. por 2 días, luego 10 días con Dehidroemetina a dosis de 60 mg. I.M.; asociándose desde su inicio con metronidazol oral a razón de 1.5 gr. diario y 500 mg. por vía vaginal cada 2 horas hasta completar 22 días de tratamiento.

Por infecciones sobre agregadas se dió tratamiento con Ampicilina 250 mg. por vía oral cada 6 horas por 10 días, recibiendo anteriormente Sulfa metoxazol, Trimethoprim, Levadura de cerveza y hierro oral.

Evolución: A los 22 días de tratamiento antiinflamatorio la paciente presentó franca mejoría de su estado general, así como de su problema genital, corroborándose se por Papanicolau el cual evidenció la negatividad a E.Histolítica. A los 45 días promedio se practicó cirugía reconstructiva obteniéndose aproximadamente un 60% de éxito en la misma. Se dió egreso y cita de control posteriormente, refiriendo la paciente encontrarse en buenas condiciones.

Nota Importante:

Este caso fue visto personalmente por mí, y por revisiones anteriores y posteriores al presente caso, demuestro que éste, es el mejor ejemplo de una AMEBIASIS GENITAL, por lo que debe ser tomado en cuenta para futuros casos que se presenten en nuestros hospitales y clínicas, y sirva de guía no solo al especialista sino al clínico en general.

CASO No. 2:

R.M. S/N 25 años de edad vista en la consulta externa del Hospital General "San Juan de Dios" 1974. Se le hizo diagnóstico en el frote cervical de Amibiasis vaginal por el método de Papanicolau; pero desafortunadamente esta paciente no volvió y por lo tanto no fue tratada en este Centro Asistencial. No presentaba sintomatología.

CASO No. 3:

R.M. 40191, 54 años, ladina, residente en la Gómera Depto. de Escuintla, admitida en el INCAN.

M.C. Hemorragia vaginal de mes y medio de evolución sin dolor ni molestia.

Antecedentes Gineco-Obstétricos: G11, P11, ABO,-CO.

Datos positivos: E.Físico: Invasión y supuración de cuello y vagina.

Biopsia: Cervicitis aguda con displasia ligera focal.

Papanicolaou: Positivo para amebas en forma de trofozoitos.

Diagnóstico: Amibiasis vaginal y cervical

Tratamiento: Metronidazol óvulos y tabletas, completado con irrigaciones vaginales con Aralen.

Evolución: Satisfactoria

CASO No. 4:

R.M. 51564, 51 años de edad, ladina, residente en Sta.Cruz Naranjo Depto. de Santa Rosa, admitida al INCAN.

M.C.: Flujo vaginal sanguinolento de 6 meses de evolución.

Antecedentes Gineco-Obstétricos: G6, P5, AB1, CO.

Datos Positivos: E.Heces: Sangre oculta en heces +, quistes y trofozoitos. E.Hystolítica abundantes.

Papanicolaou: Quistes y trofozoitos de E.Hystolítica abundantes.

Examen físico: Flujo vaginal-sanguinolento con abundante moco.

Diagnóstico: Amibiasis vaginal

Tratamiento: Metronidazol oral y vaginal

CASO No. 5:

R.M. 46147, 49 años, ladina, residente en esta-capital, admitida al INCAN.

M.C.: Dolor en región dorsal izq.de 2 meses de-evolución acompañado de metrorragia discreta de 1 mes de evolución.

Antecedentes Gineco-Obstétricos: G11, P11, ABO. CO.

Datos positivos: Examen físico: Tumoración de 2 cm. de diámetro, móvil y desplegable.

Papanicolaou: Trofozoitos de ameba hystolítica abundantes con cambios inflamatorios.

Diagnóstico: Amibiasis vaginal

Quiste epidermoide de inclusión en región dorsal izquierda del tórax.

Tratamiento: La paciente para tratamiento no regresó.

V. COMENTARIO:

En los países en donde la amebiasis intestinal es endémica y común, ésta debe ser siempre incluida en el diagnóstico diferencial de las úlceras agudas o crónicas de la vulva, vagina y cuello uterino, tenga o no la paciente historia de diarrea actual o pasada. También se ha descrito amebiasis genital envolviendo el endometrio y las trompas de Falopio.

De acuerdo con Castro y Col. (10) la infección amebiana del tracto genital femenino puede llevarse a cabo por 5 vías a saber:

- a) Directa, extensión de amebiasis del colon o piel y mucosa perianal al aparato genital femenino.
- b) Indirecta, coito contranatura y/o amebiasis del pene.
- c) Fístula recto-cólica a vagina, secundaria a infección por ameba hystolítica.
- d) Vía descendente, (ruptura de absceso hepático amebiano a riñón con amebiasis de vejiga urinaria y extensión al aparato genital femenino).
- e) Vía sanguínea o linfática.

Las dos últimas vías de diseminación amebiana al aparato genital femenino son extremadamente raras.

De acuerdo con los mismos autores (10), se incriminan como factores predisponentes al desarrollo de amebiasis en general, y en particular del aparato genital femenino, a los siguientes:

1. Bajo nivel socio-económico.
2. Hábitos de higiene personal pobres.
3. Deficiente estado inmunológico del huésped.
4. Patogenicidad de la ameba.
5. Malformaciones anatómo-funcionales, que condicionan una comunicación más estrecha entre vulva, vagina, cuello uterino y el recto.
6. Aberraciones sexuales.
7. Alteraciones del medio del tracto genital femenino.

A este respecto, podemos decir que, talvez con excepción de algunos requisitos o factores que no fueron investigados, las pacientes llenaban la mayor parte de ellos, siendo por consiguiente un campo abonado para el desarrollo de la amebiasis aquí informada.

Los síntomas de las pacientes de esta serie de casos presentados, son similares a los descritos por otros investigadores en la infección amebiana cérvico-vaginal. Dichos síntomas son comunes en todos los casos y son los siguientes: Leucorrea hemato-purulenta rebelde al tratamiento, fétida ialoidea con salida de material necrótico por la vagina. El diagnóstico desde el punto de vista clínico, es fácil, si se piensa en amebiasis y si se está familiarizado con la lesión macroscópica de esta entidad.

Desde el punto de vista citológico, el diagnóstico es sencillo, al encontrarse los trofozoitos característicos de ameba hystolítica, con las particularidades anteriormente descritas. En igual forma, el diagnóstico anatómo-patológico es extremadamente fácil.

Con la presentación de estos casos de amibiasis del aparato genital femenino, se comprueba una vez más el postulado de algunos investigadores guatemaltecos, de que la amebiasis intestinal debe ser considerada y tratada como una enfermedad sistémica. (10)

VI. CONCLUSIONES

- 1.- Las afecciones ginecológicas constituyen un amplio porcentaje de la patología de la mujer, considerando su importancia de acuerdo a su localización, extensión, y limitaciones que produzcan por sí mismas.
- 2.- De las afecciones ginecológicas de la mujer, las de tipo infeccioso son las más comunes por consiguiente debe de pensarse y tomarse la amibiasis genital como una entidad cuya frecuencia aunque baja es susceptible de diagnosticarse clínicamente y por medio de exámenes de laboratorio.
- 3.- En todos aquellos países en donde la amibiasis intestinal es endémica deberá siempre llevarse en mente que, cualquier ulceración del cuello uterino, podría ser de origen amibiano, debiendo de quedar claro que la amebiasis cérvico-vaginal puede confundirse con carcinoma del cuello uterino, y que ocasionalmente ambas condiciones pueden coexistir.
- 4.- Por análisis de los datos obtenidos, no es fácil determinar las condiciones que permiten la invasión del aparato genital femenino por Entamoeba Hystolítica.
- 5.- Es interesante hacer notar, el mayor número de pacientes menopáusicas con afección amebiana genital, así como pacientes en el puerperio inmediato, por lo que se colige que los estrógenos al producir un engrosamiento de las mucosas del aparato femenino, protegen a éste por así decirlo

de cualquier tipo de infección.

- 6.- El cuadro clínico y el aspecto macroscópico de las lesiones genitales, frecuentemente sugieren undiagnóstico de neoplasia maligna avanzada del aparato ginecológico; por lo que se sugiere la confirmación del diagnóstico por microscopía.
- 7.- El principio general del diagnóstico de la amibiasis es aplicable al caso de la infestación ginecológica, por cuanto debe basarse en la identificación de la Entamoeba Hystolítica.
- 8.- En nuestro estudio la citología exfoliativa y la biopsia de la lesión fueron los métodos de mayor utilidad para encontrar las amibas en el flujo vaginal, o en los tejidos tomados por biopsia.
- 9.- Cuando se encuentren amibas en el aparato genital femenino es conveniente hacer una investigación clínica completa para descartar formas diseminadas de la infección, no solamente para hacer el diagnóstico preciso e integral, sino para planear el tratamiento y hacer la vigilancia clínica correcta del caso después de completada la terapéutica anti-amibiana.
- 10.- Los lineamientos generales de la terapéutica de la amibiasis ginecológica, son idénticos a los de las amibiasis invasoras de cualquier localización.
- 11.- Cuando existe la asociación de carcinoma cervicouterino o carcinoma rectal con amibiasis, es necesario una valoración clínica después del tratamiento anti-amibiano, ya

- que los cambios inducidos por la amibiasis dan lugar a error en la valoración del estado del tumor y por el riesgo de pasar inadvertido un carcinoma.
- 12.- Las experiencias sobre carcinoma y la influencia de la amibiasis sobre el mismo, no parece modificar la actividad y agresividad de aquél.
 - 13.- Una vez demostrado e identificado el agente causal de la infección y lesión tisular la terapéutica anti-amibiana, está determinada por la medicamentación clásica comprobada por la experiencia y la cual se circunscribe a tratamientos establecidos.
 - 14.- El pronóstico en síntesis es excelente ya que, la terapéutica nos lleva a una cura en su totalidad desde el punto propiamente médico.
 - 15.- Prácticamente en todas las estructuras del cuerpo humano, se han descrito lesiones por Entamoeba Hystolítica; siendo la complicación más común la del absceso hepático.
 - 16.- Las drogas que por experimentación de laboratorio y por práctica clínica han dado los mejores resultados son la Emetina, la Dehidroemetina y el Metronidazol asociados.
 - 17.- En los países en donde la amibiasis intestinal es endémica y común, ésta debe ser siempre incluida en el diagnóstico diferencial de las úlceras agudas y crónicas de la vulva, vagina y cuello uterino; tenga o no la paciente historia de diarrea actual o pasada.

- 18.- La infección amibiana del tracto genital femenino puede llevarse a cabo por cinco mecanismos a saber: Directa, por extensión de amibiasis del colon o piel y mucosa perianal al aparato genital, Indirecta, coito contranatura y/o amibiasis del pene, -- Fístula recto-cólica a vagina, secundaria a infección por E.Hystolítica, Vía descendente, (ruptura de absceso hepático amibiano a riñón con amibiasis de vejiga urinaria y extensión al aparato genital femenino), Vía sanguínea o linfática (10).
- 19.- Se incriminan como factores predisponentes al desarrollo de amibiasis en general, y en particular del aparato genital femenino a los siguientes factores: Bajo nivel socio-económico, hábitos de higiene personal pobres, deficiente estado inmunológico del huésped, patogenicidad de la ameba, malformaciones anatomo-funcionales, que condicionan una comunicación estrecha entre vulva, vagina, cuello uterino y el recto, aberraciones sexuales y alteraciones del medio del tracto genital femenino (10).
- 20.- Los síntomas específicos de la amibiasis del aparato genital femenino son: Leucorrea hemato-purulenta rebelde al tratamiento, fetidez fecaloidea y salida de material necrótico por la vagina.

VII. RECOMENDACIONES:

- 1.- En toda paciente con antecedentes de padecimiento o actividad amebiana intestinal, deberá efectuarse estudio detenido y detallado, para poder establecer el grado de infección y la relación que pudiera haber con secreciones de tipo vaginal.
- 2.- Los estudios de laboratorio se deben iniciar con la toma de una muestra en fresco de materia tomado del fondo de saco posterior vaginal, cérvix y paredes vaginales (Papanicolaou), pruebas de lugol, así como el estudio bacterio-parasitológico de rutina. Además se incluirá el estudio histopatológico de la biopsia de las lesiones genitales femeninas presentes.
- 3.- Debe tomarse muy en cuenta que cuando se observan lesiones en las que predominan las necrosis y en las que se perciben una fetidez que pudiera calificarse de fecaloide, que difiere de la que se percibe en las lesiones necróticas avanzadas del carcinoma, debe pensarse en amibiasis ginecológica.
- 4.- El diagnóstico de la amibiasis genital femenina debe basarse en la identificación de la Entamoeba Hystolítica por los métodos conocidos.
- 5.- La citología exfoliativa y la biopsia de tejidos afectados, son los métodos de elección en la confirmación del diagnóstico definitivo.

- 6.- Tener siempre en mente tanto el clínico como el especialista, la entidad amibiana genital para evitar los crasos de diagnóstico.
- 7.- Efectuar técnica de Papanicolaou de rutina en toda mujer, para prevención no solo de lesiones cancerosas sino para diagnosticar cualquier tipo de lesiones inflamatorias en el aparato genital.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adams ARD, Maegraith Bg: Clinical Tropical Diseases, 4th ed. Blackwell, 1966.
- 2.- Ahued-Ahued, J.R. et al. Genital amebiasis. Gineco-Obst. México.30: 557-66, Nov.1971.
- 3.- Albores-Saavedra, J.; Rosas-Uribe, A.; Altamirano-Dimas, M. y Brandt, H.: Cancer - with superimposed amebiasis. Amer.J.Clin.-Path. 49:86, 1967.
- 4.- Amebiasis: Report of a who expert committee. Who technical report series Num. 421, 1-52; 1969.
- 5.- Anderson, H.H., Bostick, W.L. and Jhonstone, H.G.: Amebiasis, Pathology, Diagnosis and - Chemotherapy. Springfield, Thomas, 1953.
- 6.- Biagi, F.F. y Beltran, H.F.: The challenge of amebiasis understanding pathogenic mechanisms. International review of tropical medicine. New York, Academic Press Inc. 1969, vol.3; pp.219-231.
- 7.- Brandt, H. y Pérez Tamayo, R.: Amibiasis. - La Prensa Médico Mexicana. 1970, p.64.
- 8.- Brown, Harold W. y Belding, David L.: Parasitología Clínica. Trad. al español por Roberto Folch Fabre y Hugo Arechiga. 2a.ed. - México, Ed. Interamericana, 1967.
- 9.- Brown, P.W.: Nature, incidence and treatment of endamoebiasis. JAWA, 86:457,1926.

- 10.- Castro, H.F.; De Lee, O. y Salazar-Gálvez, J.M.: Amebiasis Cervico-vaginal. V Seminario de Citología Exfoliativa, Guatemala, Nov.1974.
- 11.- Clark, H.C.: The distribution and complications of amebic lesions in 186 post-mortem examinations. Am.J.Trop. Med., 5: 157,1925.
- 12.- Chávez, F. and Torres, G.: Valoración -- Terapéutica del Metronidazol en la amebiasis hepática. El Médico(México), 17:74, 1968.
- 13.- De Dombal, F.T., Watts, J.M., Watkinson, G., and Goligher, J.C.: Incidence and management of anorectal abscess, fistula and fissure in patients with ulcerative-colitis. Dis Colon Rectum, 9: 201,1966.
- 14.- De León, Montenegro, Homero I.: Sobre -- Amebiasis vaginal. Análisis de ciento -- cinco casos que consultaron el servicio-externo de la sección de Ginecología del Hospital General "San Juan de Dios" de Guatemala. Tesis. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. Agosto 1973.
- 15.- Elsdon-Dew, R.: The epidemiology of amebiasis, en advances in Parasitology. New York, Academic Press, Inc. 1968, vol.6, p.1.
- 16.- Hall, B., and Carruthers, H.L.: Observations on the value of complement fixation in the diagnosis and management of amebiasis. Med. J Aust, 1:32, 1957.

- 17.- Hingorani, V. et al. Amebiasis of vagina and cervix. J. Int. Coll Surg. 42: 662-7, Dec.1964.
- 18.- Hunter GW III, Frye WW, Swartzwelder -- JC: A manual of tropical medicine, 4th-ed. Saunders, 1966.
- 19.- Jawetz, Ernest.: Microbiología Médica.- Publicación al español por El Manual Moderno, S.A. 4a.Edición, México, 1965.
- 20.- Kershaw, W.E.: Diagnosis of amebiasis. Br Med. J, 1:305, 1946.
- 21.- Meyer, K.F., and Johnstone, H.G.: Laboratory diagnosis of amebiasis. Am J Pub Health, 58:270, 1967.
- 22.- Munguía, H., Franco, E. y Valenzuela P. Diagnosis of genital amebiasis in women by standard papanicolaou technique. Am. J.Obst.Gynec. 94:181, 1966.
- 23.- Nakamura, M., and Edwards, P.R. Jr.: -- Casease in Entamoeba Hystolítica. Nature, 183:397, 1959.
- 24.- Neal, R.A.: Experimental studies on Entamoeba with reference to speciation. - En advances in Parasitology. New York,- Academic Press, Inc. 1966, vol.4, p.1.
- 25.- Novak, E.R.: Tratado de ginecología. -- Trad. al español por Alberto Folch y -- Pi. 8a. Ed. México, Ed.Interamericana, 1971, pp.625-628.

