

Curva de glucemia con ingestión en ayunas de 50 gramos de glucosa y 250 c. c. de agua:

Ayunas	2.40	gramos	por	mil	de	glucosa
A la media hora	3.60	»	»	»	»	»
A la hora	3.20	»	»	»	»	»
A las dos horas	2.80	»	»	»	»	»
Urea en sangre.	0.31	gr.	por	mil		

Tensión arterial: 9.5 cm. máxima y 7.5 cm. mínima.
Ningún trastorno visceral apreciable. Reflejos normales, incluso los pupilares. Radioscopia torácica, todo normal.

Aunque es evidente, por la curva de glucemia el estado diabético se acude preferentemente a la hipotonía vascular, aconsejándole un régimen de gran valor energético con más de 300 gramos de hidratos de carbono y administración de insulina: 20 u. de retardada con 6 u. de la ordinaria en una inyección antes de la comida del mediodía. Tres dosis diarias de *coravinco*.

Exámenes de 22 y 27 de octubre. — Orina normal. Glucemia postabsortiva, 2.80.

Desde el 15 de noviembre se le prepara para la laringectomía dándole una dieta de 200 gramos de hidratos, 90 de proteínas y 115 de grasa, con 15-15-10 unidades diarias de insulina ordinaria.

Con este régimen se mantiene la orina normal; glucemia, 2.00 por mil y tensión, 11.5/7.

Curso postoperatorio. — Alimentación por la sonda a base de leche (un litro diario) y zumo de frutas. Insulina cada cuatro horas, variando la dosis según la intensidad de la glucosuria apreciada con el Benedict cualitativo. Débil eliminación de cuerpos acetónicos en los seis primeros días, mientras tuvo alguna reacción febril.

Desaparecida ésta, mejora considerablemente la tolerancia hidrocarbonada, pudiendo alimentarse bien con tres dosis pequeñas diarias de insulina. Llega por fin a régimen libre sin insulina y con la orina normal.

Última observación. — 16 de enero del 42: Glucosa en la orina, 3.20 por mil, sin acetona ni albúmina y sin insulina; régimen libre. Peso, 72 kgrs. y excelente estado general.

Como el paciente posee su necesaria comprobación histológica, no repetimos la biopsia. Le practico la intervención durante el mes de diciembre del 41. Técnica Gluck-Tapia, comprendiendo en la incisión cutánea la ostomía traqueal, por lo que se facilita la liberación del cricoides, aprovechando el ori-

ficio traqueotómico como definitivo mediante resección del primer anillo de la tráquea.

Curso postoperatorio normal dándosele el alta definitiva a los veinte días de la intervención.

RESUMEN

El cáncer de laringe puede curarse y se cura con la laringectomía total. Este hecho real justifica el procedimiento, los fracasos y los sinsabores.

La técnica GLUCK-TAPIA reúne las máximas condiciones quirúrgicas.

La mortalidad operatoria es mínima, siendo una intervención reglada que debe practicar todo especialista.

La radioterapia, según mi experiencia personal, da resultados momentáneos, con gran porcentaje de recidivas.

Actualmente en Alemania se practica un tratamiento roentgenterápico con tubo intralaringeo, especialmente en tumores muy localizados.

Esperamos conocer procedimiento y resultados minuciosamente para modificar o ratificar nuestro juicio.

BIBLIOGRAFÍA

- ANTOLÍ CANDELA, F. — Policlínico, 8, 6, 89.
ANTOLÍ CANDELA, F. — Policlínico, 9, 7, 103.
BARAJAS y DE VELCHES. — Méd. Ibérica, 5, 100, 1929.
BERARD y SARGNON. — Soc. de Cirugía de Lión, 21 de enero de 1911.
BERARD y SARGNON. — Congreso Francés de Cirugía. Sesión 26. París, 1913.
BOTELLA. — Segundo Congreso Español de Cirugía. Madrid, 11-16 de mayo de 1908.
BOTTEY. — Arch. de Rinol., 185, 1913.
CRILE y DINSMOORE. — S. Clini. N. América, 845, 1924.
G. TAPIA. — Congreso Español de Cirugía, mayo de 1908.
G. TAPIA. — Com. a la Acad. Méd. Quirúrgica, 25 enero de 1909. Madrid.
G. TAPIA. — Com. a la Acad. Médicoquirúrgica, 25 de junio de 1910, Madrid.
LE BOC. — Anal. enf. del Oído, oct., 324, 1903.

RESUMEN TERAPÉUTICO DE ACTUALIDAD

SULFAMIDOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS

T. CERVIA

Director del Dispensario Antituberculoso Central de Santa Cruz de Tenerife (Canarias)

El resonante éxito logrado a partir de DOGMAK con el empleo de las sulfamidas en el tratamiento de las estreptococias y luego de diferentes infecciones debidas a otros "cocos", justifica cuantos esfuerzos se han realizado y se siguen realizando denodadamente para llevar sus indicaciones y beneficios efectos más allá de este campo de aplicación.

A pesar del corto tiempo transcurrido desde la introducción de estos cuerpos en la Terapéutica, el cuantioso número de trabajos aparecidos, justifica cuantos esfuerzos se han llevado a cabo.

En esta Era de la sulfamidoterapia, no podía quedar la tuberculosis al margen de estos intentos, y desde los primeros preparados hasta los más re-

cientes se han ido sucediendo ensayos y publicaciones con los resultados que iremos exponiendo en el presente artículo.

Los estudios acerca de la sulfamidoterapia de la tuberculosis fueron inaugurados a primeros de 1938 por RICH y FOLLIS⁴⁷ en el tratamiento de la tuberculosis experimental del cobaya. Desde entonces numerosos investigadores, en su mayoría americanos, han continuado trabajando en el mismo campo experimental, estudiando la acción de estos fármacos *in vivo* (acción sobre la tuberculosis provocada en animales) e *in vitro* (acción sobre los cultivos de bacilos). Registraremos finalmente las no muy numerosas publicaciones referentes al empleo de las sulfamidas en la clínica humana.

LAS SULFAMIDAS EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL

SULFANILAMIDA. — Desde que TREFOUEL, NITTI y BOVET⁴⁸ demostraron que la actividad terapéutica del primitivo "prontosil" de DOGMAK, no

estaba ligada al radical colorante, sino al sulfanilamídico, este último cuerpo (la para-amido-fenil-sulfo-amido o sulfanilamida) vino a ser el fundamental en este grupo de medicamentos, e indudablemente el más empleado y estudiado.

En el campo de la tuberculosis animal experimental, ya dijimos como RICH y FOLLIS⁴¹ publicaron las primeras experiencias. En su trabajo refieren que dividieron los cobayos infectados en tres lotes, empezando el tratamiento por boca, diez días antes de la inoculación a diferentes dosis: el primer lote recibió 100 mg. del medicamento al día; el segundo 100 mg. dos veces al día y el tercero 500 mg. al día repartidos en cuatro dosis. Los del primer lote sufrieron su infección tuberculosa de manera análoga a los testigos no tratados; los del segundo sufrieron una infección más atenuada que los testigos, encontrando aun mayor diferencia en los del tercer lote, puesto que en algunos no se encontraron ganglios en la región inoculada; no obstante en ninguno de los animales tratados se impidió completamente la proliferación bacilar. El tercer lote recibió una dosis diez veces superior a la tolerancia humana, pues parece ser que el cobayo acetila más fácilmente las sulfamidas. Concluyen estos autores afirmando que la sulfanilamida inhibe francamente y en cierto grado el desarrollo de la tuberculosis experimental en el cobayo.

Estas conclusiones produjeron una serie de trabajos, cuyas conclusiones no resultaron tan brillantes.

Fueron francamente negativas: las del trabajo de GREEY, BODDINGTON y LITTLE⁴² en conejos inocuados por vía intravenosa con bacilo bovino; las de SMITHBURN⁴³ en cobayos inoculados por vía transcerebral con bacilos humanos y tratados por vía intraabdominal durante 30 días con sulfanilamida en altas dosis; las de KOLMER, RAIZIS y RULE⁴⁴ en cobayos tratados por vía parenteral desde las dos horas después de la inoculación; las de STEINBACH y DILLON⁴⁵ tratando a dosis diarias de 100 a 300 miligramos por vía oral y a veces subcutánea; y las de LEVIN⁴⁶ en cobayos tratados unos antes y otros después de la inoculación con una sulfanilamida sueca.

Más favorables que los mencionados son los resultados de BUTTLE y PARISH⁸ quienes provisionalmente hallan cierta inhibición para las infecciones por bacilo humano y, en cambio, nula para las de bacilo bovino; los de GREEY, CAMPBELL y CULLEY⁴⁸, quienes encuentran que el tratamiento iniciado previamente a la inoculación en el cobayo es capaz de inhibir el desarrollo de la tuberculosis en el mismo, aunque sea incapaz de alterar la presentación de la sensibilidad tuberculínica; encuentran asimismo que el tratamiento empezado 24 horas después de la inoculación es incapaz de modificar las alteraciones anatómicas producidas, encontrando además intolerancia al medicamento en los cobayos con fenómenos tóxicos con 300 miligramos diarios. BALLON y GUERNON³, tratando cobayos cinco y diez días después de la infección, encuentran tolerancia entre 340 y 380 miligramos, con un efecto inhibitor para ambos grupos (ganglios pequeños, bazo normal) logrado con tra-

tamiento constante, intermitentemente interrumpido.

Algunos de estos trabajos son resumidos por CORPER, COHN y BOWER¹⁰, quienes concluyen que la administración de grandes dosis de sulfanilamida durante largos períodos de tiempo, desde antes o al mismo tiempo de la infección tuberculosa, tiene un efecto aparente (aunque no real) en el desarrollo de la enfermedad, más visible en el bazo que en ninguna otra localización.

Si del efecto de la sulfanilamida en la tuberculosis del animal de laboratorio pasamos al de su acción sobre los cultivos de bacilos, encontramos análogas divergencias, pues mientras LEVIN⁴⁶, BIRKHAUG⁷ y FOLLIS²² no hallan efecto inhibitor apreciable; RIST, BLOCH y HAMON⁴² encuentran que 100 miligramos por 100 inhibe ciertamente el desarrollo del bacilo de Koch y que 200 miligramos por 100 detienen su desarrollo con seguridad, y BALLON y GUERNON^{2,3} prueban que en medios sólidos (agar-huevo con genciana) y en concentraciones fuertes (1:100 a 1:1.000) el efecto bacteriostático es indudable, aunque carezca totalmente de efecto bactericida.

Los mismos BALLON y GUERNON⁴ extienden sus experimentos *in vitro* a los cultivos de otros bacilos ácidosresistentes, tales como el bacilo tuberculoso aviario y del esmegma, con resultados similares a los anteriores.

SULFOCRISOIDINAS Y OTROS DERIVADOS. — Con las sulfocrisoidinas (el primitivo "prontosil"), se han hecho también algunas experiencias. DIETRICH¹² en una corta serie de cobayos infectados no vió ningún efecto tratándolos con este fármaco. Análogos resultados alcanzaron en sus ensayos GREEY, BODDINGTON y LITTLE²⁷.

Por otra parte, BIRKHAUG⁷ en los cultivos hechos en medio Stauton, a concentración de 10 miligramos por 100 encontró con el prontosil rojo efectos inhibidores, no logrados con la sulfanilamida a concentración de 90 miligramos por 100.

Los ya mencionados GREEY, BODDINGTON y LITTLE²⁷ ensayaron en la tuberculosis experimental del cobayo, al mismo tiempo que los cuerpos ya mencionados, otros derivados de esta serie, como los diséptales y los sulfoacetilados, con ningún resultado positivo.

FOLLIS²² en cultivos líquidos encuentra que los sulfoacetilados carecen de acción bacteriostática y bactericida.

SULFOPIRIDINAS. — La introducción de las sulfopiridinas (la p.sulfanilamida-piridina) por EVANS y PHILLIP¹⁵ marca un notable progreso en la sulfamidoterapia, puesto que sin superar la especificidad de la sulfanilamida para el estreptococo, la sobrepasa frente al meningococo y gonococo, y aun más frente al neumococo.

Este cuerpo ha sido ensayado en seguida en la tuberculosis experimental, bien solo, bien como hacen STEINBACH y DUCA⁴⁵, asociándolo con el ácido ascórbico.

BIRKHAUG⁷ halló efecto inhibitor con la sulfopiridina en los cultivos en grado idéntico al ya referido en la sulfocrisoidina y superior al de la sulfanilamida.

Esta acción la confirma FOLLIS²², encontrando bien definida acción bacteriostática a la concentración de 50 miligramos, incluso en medio líquido (en el que fracasaron las sulfamidas anteriores) en lo que disienten BALLON y GUERNON⁵. GREEN²⁶ observó que la sulfopiridina añadida a la glicerina en concentración 1:100 a 1:2.000 inhibe el crecimiento del bacilo y a la de 1:4.000 lo retarda.

En sus experiencias hechas con la sulfopiridina en la tuberculosis del cobayo, FELDMAN y HINSHAW¹⁷ encuentran que este cuerpo ejerce definida modificación y retardo en el curso y caracteres de la enfermedad de los animales tratados, más apreciable que en otros lugares este favorable efecto en bazo y ganglios; no encontraron efecto tóxico con el medicamento, pero en cambio halla alteraciones digestivas graves atribuibles al mismo. GIROUD²⁵ publica resultados favorables similares en sus experiencias.

KARLSON y FELDMANN³³, experimentando la sulfopiridina en conejos infectados con tuberculosis aviaria, encontraron su fracaso en cuanto a prolongar la vida de los animales y en modificar verdaderamente los caracteres de la infección (pudiendo sólo comprobar disminución del número de bacilos en sangre de aquellos conejos que empezaron a tratarse desde días antes a su infección).

FLIPPIN, FORRESTER y FITZ-HUGH²¹, administrando sulfopiridina por boca no observaron ningún efecto en la tuberculosis experimental.

HEISE y STENKEN³⁰ vieron como la sulfopiridina a 80 miligramos por 100 en medios de Smith-Steenken y de Preskauer-Beck no inhibió completamente el desarrollo de los bacilos, y que la tuberculosis ocasionada por inhalación a los cobayos con dosis relativamente pequeñas de bacilos no fué inhibida después de cinco meses de tratamiento con la sulfopiridina, manteniéndola constantemente en sangre a un nivel de 6,5 a 10 miligramos por 100.

DI GERONIMO¹³ ensayando la sulfopiridina en cultivos sobre el medio Petragani ve que no impide el crecimiento a dosis de 100 miligramos, y que teniendo en contacto hasta 48 horas seguidas una suspensión de bacilos con 0,5 miligramos de sulfopiridina por cada 1:10.000 miligramos de bacilos, sólo se produce una leve reducción en el número de colonias, las que ostentan evidentes caracteres R.

SULFOTIAZOL. — Otro importante paso más en la sulfamidoterapia lo marcan FOSBINDER y WALTER²³ al introducir los sulfotiazoles (p.sulfanilamida-tiazol y su derivado metilado). Estos cuerpos, más difusibles y menos tóxicos en general, resultaron tan activos como los anteriores para diversos cocos, mostrando mayor especificidad que ellos ante el estafilococo.

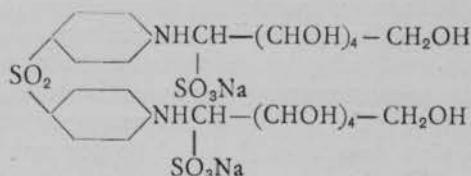
Los ensayos realizados por ahora con estos cuerpos en el campo de la tuberculosis experimental son escasos. FELDMAN, HINSHAW y MOSES¹⁸ incidentalmente refieren escasos efectos en este terreno.

Los trabajos más importantes acerca de esta cuestión los debemos recientemente a los canadienses BALLON y GUERNON^{5, 6}. Encuentran que tanto el sulfotiazol como el sulfometiltiazol ejercen en los medios sólidos con que trabajan estos autores efec-

tiva inhibición en el crecimiento de los bacilos a la concentración 1:10.000, en la que todos los cuerpos sulfamídicos hasta ahora conocidos han fracasado. En la tuberculosis experimental del cobayo los resultados obtenidos con el sulfometiltiazol son aun mejores que los del sulfotiazol, y ambos superiores a los de los cuerpos anteriores, marcándose más favorablemente en pulmones, hígado y bazo. Estos resultados no son, sin embargo, aun definitivos.

DERIVADOS SULFÓNICOS. — De los otros cuerpos más recientes derivados de la sulfanilamida obtenidos por substitución de un H de su función amida (sulfopirimidinas o diacinas, sulfotiodiazoles, sulfoguanidinas, sulfopirizinas, etc.) a nuestro conocimiento no ha llegado ningún ensayo acerca de su acción en tuberculosis. Así que hemos de pasar al grupo de los derivados sulfónicos, originados de la substitución por otro radical del grupo amido de la función sulfónica.

En la cuestión que nos interesa la atención está centrada sobre el cuerpo llamado "promín", que es un derivado dextrosado (p-p-diaminodifenil-sulfona-N-N-sulfonato de bidextrosa), cuya fórmula es:



Este cuerpo fué referido por vez primera por LONG y BLISS³⁶ y luego más ampliamente en sus aplicaciones por TOOMEY y ROACH⁴⁷.

La toxicidad de los primitivos derivados sulfónicos (1939, F. RODILONE) redujo de manera grande su aplicación clínica, habiéndose tratado de salvar este inconveniente asociándolos con radicales dextrosados o galactosados.

En el terreno experimental (salvo el ya referido trabajo de BALLON y GUERNON⁵, quienes encuentran que el promín tiene en los cultivos de bacilos efecto inhibitor inferior al del sulfotiazol y similar al de la sulfopiridina) son los investigadores de la "Mayo Clinic", quienes lo han estudiado exclusivamente, en sucesivas publicaciones^{18, 19, 31, 39, 40}.

Realizaron dos tipos de experimentos en los que se administró la droga por vía bucal con la alimentación, en cantidad de 1 por 100 de promín por peso del animal. En el primer experimento se utilizaron 50 cobayos: 30 recibieron el medicamento por espacio de dos días antes de la inoculación y a diario después. Los otros 20 quedaron sin tratar, como testigos. Aunque un trastorno nutritivo introdujo un factor complicador en este experimento, el resultado indica el favorable efecto del promín frente al desarrollo de la enfermedad. Al morir el último de los testigos 85 días después de su inoculación, estaban vivos 24 de los animales tratados con promín. Entonces se suprimió el medicamento en 12 de estos sobrevivientes, dejándolo en los otros doce. El experimento terminó otros 82 días después, en cuya fecha aun vivían 13 animales (ocho de los cuales no habían recibido promín últimamente).

Aunque habían lesiones de tuberculosis evolutivas en los órganos de predilección de todos los animales del grupo testigo, la invasión tuberculosa de los animales que recibieron el fármaco fué decididamente menor. En ellos también había menos localizaciones y las lesiones eran menores en tamaño y número de las de los cobayos dejados sin tratar. En el bazo, hígado y pulmones del 50 por 100 de los animales tratados no se observaron macroscópica ni microscópicamente reacciones que pudieran considerarse como tuberculosas.

El objeto del segundo experimento fué confirmar, si era posible, el resultado del primero, y determinar si el promín ejercía alguna influencia en las lesiones inoculadas al mismo tiempo o en períodos variables antes de iniciar la prominoterapia. Se emplearon 80 cobayos; 12 no recibieron promín y los otros 48 animales fueron divididos en seis grupos de 8 animales cada uno. En estos seis grupos se inició la administración de promín en relación con el período de su infección en la forma siguiente: día de la infección, tres días después, una semana más tarde, dos semanas después, cuatro semanas más tarde y seis semanas finalmente. En 20 animales se inició lo mismo que en el primer experimento, la administración de promín dos días antes de inocular en los animales los bacilos tuberculosos. Al cabo de seis meses todos los animales sin tratar estaban muertos, presuntamente a consecuencia de la intensa y diseminada infección tuberculosa, mientras que sólo habían muerto 11, o sea el 60 por 100 de los tratados. De éstos sobrevivieron 57, o sea el 84 por 100. Entre los 68 animales que habían recibido promín no había lesiones demostrables de tuberculosis en el hígado, bazo y pulmones en 39, o sea en el 57 por 100; mientras que no se encontraron lesiones en los órganos viscerales de predilección, en el sitio de la inyección o en los ganglios linfáticos contiguos en 29, o sea en el 43 por 100 de los animales tratados. De ambas experiencias deducen los autores que el promín ejerció indudable efecto inhibitorio en la infección tuberculosa experimental del cobayo, superiores a los que lograron ensayando en análogas condiciones con sulfotiazol.

NUEVOS DERIVADOS. — MOSSINI y TANZI³⁸ han publicado los resultados de sus experiencias en la tuberculosis experimental con un nuevo preparado sulfamídico, que llaman P. núm. 43. Hacen tres lotes de animales: uno a tratar con sulfanilamida intraperitoneal 0,1 gramo diario durante quince días, luego en días alternos durante un mes y finalmente cada tres días durante otros quince; el segundo lote para aplicar la misma técnica y dosis, pero con el P. núm. 43 en vez de la sulfanilamida; el tercero queda como testigo. Los resultados con el segundo lote fueron notables, siendo escasas las lesiones específicas y el curso del proceso fué lento; donde el efecto se notó mejor fué en ganglios, bazo e hígado con iniciación de vasta fibrosis intestinal. Repiten estos experimentos con más animales, pero con menos dosis en los tratamientos, logrando entonces los siguientes índices de mortalidad: primer lote (sulfanilamida) 70 por 100; segundo lote (P. núm. 43) 30 por 100, tercer lote (testigos) 72 por 100.

LAS SULFAMIDAS EN LA CLÍNICA DE LA TUBERCULOSIS

Hemos resumido la mayor parte de los resultados experimentales logrados con las sulfamidas en el campo de la tuberculosis experimental y de laboratorio. Los positivos pasos dados son todavía tan escasos, que cuantos se han ocupado de esta cuestión han puesto especial empeño en insistir diciendo que los efectos alcanzados no tienen inmediata aplicación a la clínica humana. Así han hecho reiteradamente BALLON y GUERNON^{3, 4, 6}; GIROUX²⁵, FELDMAN y HINSHAW¹⁷, etc.

No obstante en la clínica de la tuberculosis se han hecho sucesivamente ensayos con diferentes preparados sulfamídicos, como veremos a continuación.

SULFANILAMIDA. — Las primeras aplicaciones de las sulfamidas en la clínica de la tuberculosis, se hicieron como tratamiento de afecciones piógenas aparecidas en tuberculosos, pues hasta se pensó en su contraindicación en estos casos.

La primera publicación que conocemos en este sentido es la de MARCOU³⁷, quien propone en todas las supuraciones bacilares mixtas (bacilo de Koch más cocos piógenos) el empleo de sulfanilamidas por vía bucal e incluso intravenosa, encontrando buena tolerancia incluso en los caquéticos y considerando no actúa sobre el bacilo, si bien parece eficaz disminuyendo la supuración bacilar en la piel y huesos, y en todo caso atenuando las diarreas y la excesiva expectoración.

En sentido parecido se expresa NILSSON⁴⁰, quien no considera a las sulfamidas contraindicadas en la tuberculosis sino, al contrario, que deben emplearse sin temor y con fruto en cuantas complicaciones estén indicadas.

Los ensayos directamente sobre la tuberculosis empezaron con una comunicación de FANIEL y colaboradores¹⁶ completamente negativa en una corta serie de enfermos. Luego FREILICH, COE y WIEN²⁴ ensayan la sulfanilamida por boca en una serie de 35 enfermos afectos de tuberculosis moderada en unos y avanzada en otros, pero todos bacilíferos; fueron tratados durante 10 a 15 semanas sin ninguna otra cura activa, sino sometidos a reposo y régimen higiénico dietético. Los fenómenos tóxicos fueron numerosos, tanto la cianosis ligera como la anemia banal; en nueve hubo jaqueca persistente. Nueve enfermos incipientes dejaron de ser bacilíferos; en los demás no hubo influencia en el curso ni en los síntomas de la enfermedad. Dicen estos autores que estos escasos resultados eran de esperar desde el momento que el bacilo está aislado en lesiones relativamente avasculares y bloqueado por fibroblastos y células epitelioides, ya que el tejido fibroso constituye una barrera para que el líquido intercelular en el que va el medicamento llegue hasta el mismo bacilo.

Esto concuerda con la reciente publicación de CHORINE⁹ referente al efecto de la sulfanilamida en la lepra, demostrando que la inyección del medicamento directamente en el leproma, actuando en fuerte concentración en la vecindad del bacilo de Hansen, es netamente superior a cualquier otro me-

dicamento empleado hasta la fecha, resultando el mismo preparado completamente ineficaz administrado por boca.

Por su parte, NAYER y STEINBACH³⁹ presentan ocho pacientes con tuberculosis pulmonar bilateral extensa tratados con sulfanilamida durante períodos de 10 a 71 días, sin ningún efecto aparente, ni beneficioso ni activo, sobre el curso de la enfermedad.

Últimamente ZUCKER, PINNER y HYMAN⁴⁸ hacen en trece tuberculosos de una a tres series masivas de sulfanilamida empleando la técnica de la inyección intravenosa gota a gota, con método análogo al preconizado por HYMAN y colaboradores³² en el tratamiento de la sífilis, y manteniendo concentraciones del medicamento en sangre constantemente elevadas. Las reacciones tóxicas más frecuentes fueron la fiebre, escalofríos y disnea, y menos veces náuseas y vómitos; en uno hubo hematuria microscópica y en dos hubo de suspenderse el tratamiento. Durante el mismo casi todos los enfermos tuvieron fiebre, aumento de tos, expectoración, auscultación, velocidad de sedimentación y leucocitosis. En siete enfermos no hubo variación de su enfermedad; en dos con lesiones mínimas desaparecieron los bacilos (incluso con cultivos gástricos negativos); dos, lesiones mucosas (una úlcera faríngea y una lesión endobronquial de unos tres meses fecha cada una) cicatrizaron durante el tratamiento; una infiltración laríngea mejoró temporalmente; algunas lesiones parenquimatosas infiltradas pequeñas se reabsorbieron. No se consiguió nada más en esta serie.

SULFOPIRIDINA. — Análogamente que con la sulfanilamida, la sulfopiridina se comenzó a emplear en la clínica de la tuberculosis, tratando complicaciones en los enfermos de esta afección, en este caso especialmente las debidas a neumococos, como en el caso de CRAWFORD¹¹, quizá el primero publicado. Con toda razón insiste NILSSON⁴⁰ en la no contraindicación de la sulfopiridina en estos casos.

Su aplicación en el tratamiento de la tuberculosis data de ALLISON y MYERS¹, quienes la ensayaron en siete pacientes afectos de tuberculosis pulmonar abierta. La mayor dosis total empleada fué 108 gramos y la más pequeña 5 gramos. Hubieron náuseas en cinco casos y vómitos en otros tres; se suspendió el tratamiento en tres enfermos y otros dos, graves, murieron durante él. Los autores concluyen no encontrando ninguna influencia de la sulfopiridina en el curso de la tuberculosis.

ELLMAN, LAWRENCE y CUMINGS¹⁴ también han ensayado la sulfopiridina en la tuberculosis de todas clases, en su mayoría graves, alternando los enfermos tratados con los testigos; todos fueron sometidos al reposo, sin ningún otro tratamiento activo. Inician el tratamiento con 0.06 gramos cuatro veces al día; luego 0.50 gramos cuatro veces al día y cuatro días cada semana, mezclando el medicamento con tragacanto para mejorar la tolerancia. Mantuvieron un control asiduo de la sulfopiridina en sangre, pues consideran que una concentración inferior a 2 miligramos no es útil en ningún caso. En los enfermos de gravedad moderada y aun mejor los leves, encontraron elevado índice de mejorías e incluso de restablecimiento; en los enfermos graves la

mortalidad fué igual en los tratados que en los no tratados. Los bacilos desaparecieron de los esputos con relativa frecuencia en aquellos enfermos tratados que mejoraron. Consideran estos resultados significativos, aunque no suficientes.

OTRAS SULFAMIDAS. — Que sepamos, otras sulfamidas no han sido aún empleadas en la clínica de la tuberculosis. No conocemos ninguna publicación referente al sulfotiazol.

Respecto al promín, los ensayos hasta ahora publicados están enfocados desde el punto de vista de su toxicidad más que de su eficacia. Primero HINSHAW y FELDMAN³¹ y luego HALL y colaboradores²⁹ se han ocupado de esta cuestión, estudiando el efecto de esta droga en la sangre de los pacientes. Cuando se administra por boca en dosis altas durante 8 ó 10 días, ocasiona excesiva destrucción de hematíes, con anemia de tipo hemolítico. Con precaución y asiduo control hematológico puede emplearse en la clínica humana, salvo en aquellos enfermos que presentan idiosincrasia o con tendencia a los estados hemorrágicos. En la administración en pequeñas dosis puede compensar la regeneración hemática la destrucción de hematíes. Administrándola discontinuamente la sangre se eleva pronto al nivel primitivo. Hasta ahora no han observado ninguna insuficiencia o aplasia medular después del uso del promín, ni tampoco efectos permanentes sobre el sistema hemopoyético.

SÍNTESIS

Naturalmente, en este necesariamente incompleto trabajo hemos tratado de exponer una cuestión en marcha y sobre la que ahora solamente iniciamos nuestros primeros pasos, si no con grandes realidades, sí ricos en promesas.

Podemos sintetizar nuestros conocimientos actuales en los siguientes puntos:

1.º El relativo efecto encontrado hasta ahora en la tuberculosis experimental del cobayo, es más efectivo que con ningún otro cuerpo del grupo de las sulfamidas, con el promín.

2.º El relativo efecto bacteriostático conseguido sobre cultivos de bacilos (especialmente en medios sólidos), ha sido más acentuado que con ninguna otra sulfamida, con el sulfotiazol y su derivado, el sulfometiltiazol. Todos estos cuerpos carecen constantemente de acción bactericida *in vitro*.

3.º Las sulfamidas pueden emplearse libremente en todas aquellas complicaciones que se presenten en los enfermos con tuberculosis y en las que estén indicadas.

4.º Aunque los resultados experimentales no aconsejan todavía el empleo de las sulfamidas en el tratamiento de la tuberculosis, los ensayos realizados con la sulfanilamida y aun mejor con la sulfopiridina son alentadores en los casos leves e incluso moderados, en aquellos en los que el medicamento puede llegar a estar en contacto con el bacilo. Se esperan aún los resultados con el sulfotiazol, y sobre todo con el promín, cuya reconocida toxicidad se está estudiando previamente.

5.º La sulfamidoterapia de la tuberculosis está

aún en fase experimental, siendo contraproducente su difusión en la clínica humana, por ahora, por sus precarios resultados, por su toxicidad y sobre todo por la errónea confianza que pudiera inspirar a médicos y profanos. No dudamos llegará algún día, acaso pronto, que se puedan delimitar sus indicaciones, con manejo fácil, sin peligros y eficaz, enriqueciéndose con estos cuerpos el arsenal de tratamiento médico de la tuberculosis, que bien lo necesita.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 ALLISON y MYERS. — *Journal of Amer. Med. Ass.*, 113, 1.631, 1939.
- 2 BALLON y GUERNON. — *Journal of Thorac. Surg.*, 8, 184, 1938.
- 3 BALLON y GUERNON. — *Journal of Thorac. Surg.*, 8, 188, 1938.
- 4 BALLON y GUERNON. — *Tubercle*, 21, 153, 1940.
- 5 BALLON y GUERNON. — *Amer. Rev. of Tub.*, 45, 212, 1942.
- 6 BALLON, GUERNON y SIMON. — *Amer. Rev. of Tub.*, 45, 217, 1942.
- 7 BIRHAUG. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 42, 275, 1939.
- 8 BUTTLE y PARISH. — *British Medical Journal*, 2, 776, 1938.
- 9 CHORINE. — *Acad. Med. de París*, 17 febrero 1942, en *La Presse Médicale*, 1942.
- 10 CORPER, COHN y BOWER. — *Amer. Rev. of Tub.*, 40, 452, 1939.
- 11 CRAWFORD. — *British Med. Journ.*, 1, 608, 1939.
- 12 DIETRICH. — *Amer. Rev. of Tub.*, 38, 388, 1938.
- 13 DI GERONIMO. — *Ann. dell'Ist. Carlo Forlanini*, 1, 2, 1941.
- 14 ELLMAN, LAWRENCE y CUMINGS. — *Tubercle*, 22, 296, 1941.
- 15 EVANS y PHILIP. — *The Lancet*, 2, 1.210, 1938.
- 16 FANIEL, JEURISSEN, COURTOIS y DEVELSHAWIERS. — *Bruxelles Médicale*, 19, 725, 1939.
- 17 FELDMAN y HINSHAW. — *Amer. Rev. of Tub.*, 45, 732, 1940.
- 19 FELDMAN, HINSHAW y MOSES. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 15, 695, 1940.
- 20 FELDMAN, HINSHAW y MOSES. — *Amer. Rev. of Tub.*, 45, 303, 1942.
- 21 FLIPPIN, FORRESTER y FITZ-HUGH. — *Amer. Rev. of Tub.*, 42, 821, 1940.
- 22 FOLLIS. — *Amer. Rev. of Tub.*, 41, 117, 1940.
- 23 FOSHINDER y WALTER. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 61, 2.032, 1939.
- 24 FREILICH, COE y WIEN. — *Ann. Intern. Med.*, 13, 1.042, 1939.
- 25 GIROUX. — *Laval Médical*, 5, 69, 1940.
- 26 GREEN. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 43, 344, 1940.
- 27 GREY, BODDINGTON y LITTLE. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 40, 418, 1938.
- 28 GREY, CAMPBELL y CULLEY. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 39, 22, 1938.
- 29 HALL, PFUETZE, HINSHAW y FELDMAN. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 17, 24, 1942.
- 30 HEISE y STEENKEN. — *Amer. Rev. of Tub.*, 42, 801, 1940.
- 31 HINSHAW y FELDMAN. — *The Journal of Amer. Med. Ass.*, 117, 1.066, 1941.
- 32 HYMAN, CHARGIN y LEIFER. — *The Journ. of Amer. Med. Ass.*, 113, 1.208, 1939.
- 33 KARLSON y FELDMAN. — *Amer. Rev. of Tub.*, 42, 146, 1940.
- 34 KOLMER, RAIZISS y RULE. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 39, 581, 1938.
- 35 LEVIN. — *Acta Medica Scandinavica*, 98, 422, 1939.
- 36 LONG y BLISS. — *The clinical and experimental use of sulfanilamide, sulfapyridine and allied compounds*, McMillan, Nueva York, 1939.
- 37 MARCOU. — *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp., Paris*, 142, 148, 1938.
- 38 MOSSINI y TANZI. — *Boll. della Soc. Ital. di Biol. Sperimentale*, 16, 1941 (ref.).
- 39 NAYER y STEINBACH. — *Amer. Rev. of Tub.*, 40, 470, 1940.
- 40 NILSSON. — *Nordisk Medicin*, 12, 11 octubre 1941.
- 41 RICH y FOLLIS. — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 62, 77, 1938.
- 42 RIST, BLOCH y HAMON. — *Compt. Rendues Soc. Biol.*, 130, 972, 1939.
- 43 SMITHBURN. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 38, 574, 1938.
- 44 STEINBACH y DILLON. — *Proc. Soc. Exp. Med. and Biol.*, 41, 613, 1939.
- 45 STEINBACH y DUCA. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 44, 133, 1940.
- 46 TREPOUEL (J. y J.), NITTI y BOVET. — *Comp. Rend. Soc. Biol.*, 120, 756, 1935.
- 47 TOOMEY y ROACH. — *Journal of Pediatrics*, 18, 1, 1941.
- 48 ZUCKER, PINNER y HYMAN. — *Amer. Rev. of Tub.*, 45, 292, 1942.

EDITORIALES

FORMACIÓN DE ÁCIDO NICOTÍNICO
EN LA RATA

Los intentos repetidos para producir un cuadro de pelagra en la rata, han sido siempre acompañados de un fracaso, pues ninguna de las enfermedades producidas por carencia dietética en este animal, pueden ser atribuidas a la carencia de ácido nicotínico. De hecho la producción de falsos cuadros de pelagra en la rata condujo finalmente al descubrimiento de la adermanina o vitamina B₆, después de haber encarrilado los estudios sobre la pelagra por una falsa vía.

Balances realizados por SHOURIE y SWAMINATHAN, han indicado que la rata elimina más ácido nicotínico del que ingiere, lo que hace pensar naturalmente en una formación endógena de dicha sustancia. Los estudios de los autores indios, no obstante, están expuestos a graves críticas por cuanto los métodos de determinación química empleados, no parecen ser completamente exactos.

Nuevas observaciones con métodos más fieles han sido realizadas recientemente por DANN en América. Este autor ha sometido a una serie de ratas recién nacidas al consumo de una dieta desprovista casi por completo de ácido nicotínico. En diversos períodos de tiempo, son sacrificados grupos de animales, practicando la determinación del contenido en ácido nicotínico del organismo en total. De este

modo se obtienen valores de extraordinaria exactitud acerca del contenido total en ácido nicotínico de estos animales.

Durante el segundo mes de la vida estos animales acumulan en su cuerpo ácido nicotínico a una velocidad aproximada de 0.2 mg. por día, mientras la dieta consumida no contiene como máximo más de 5 gammas diarias. La formación de ácido nicotínico debe ser aun mayor, pues aunque el autor no ha determinado la excreción urinaria y fecal de ácido nicotínico, es sabido por experiencias de otros autores que ésta no cesa en estas condiciones. La rata es capaz por tanto de formar una importante cantidad de ácido nicotínico en su organismo.

Los ensayos realizados para localizar el lugar de formación del ácido nicotínico, han venido a demostrar que no se debe a las bacterias intestinales. En efecto la administración de sulfoguanidina, que da lugar a un considerable descenso en el número de bacterias intestinales, no se traduce en un descenso de la cantidad de ácido nicotínico formada por el animal.

El análisis de los órganos separados, el hígado por ejemplo, demuestra también que el aumento de la cantidad de ácido nicotínico en el organismo se manifiesta en los diversos tejidos, debiendo tener lugar sin duda dentro del mismo cuerpo de la rata.

Las observaciones que acabamos de referir vienen a comprobar que la rata puede vivir sin aporte exógeno de ácido nicotínico y que por tanto esta subs-