

REVISIONES TERAPEUTICAS

LA TERRAMICINA EN LA CLINICA MEDICA

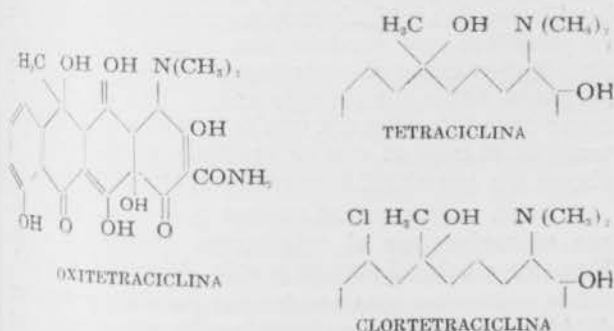
J. PERIANES y A. ORTEGA NÚÑEZ.

Clínica Médica Universitaria del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ.

A finales de enero de 1950, FINLAY, HOBBY, P'AN, REGNA, ROUTIEN, SEALEY, SCHULL, SOBIN, SOLOMONS, VICENTS y KANE aislaron un nuevo actinomiceto del suelo, que fué denominado con el nombre de *Streptomyces rimosus* a causa del aspecto agrietado que toma cuando se desarrolla sobre la superficie de un medio de agar. De este hongo obtuvieron un antibiótico nuevo: la terramicina. Más tarde, HOCHSTEIN y cols. pudieron determinar su constitución química, demostrando que se trata de la 4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a, - octahidro - 3,5,6,12,12a-hexahidroxi-6 - metil - 1,11,dioxo-2-naftacenocarbozamida. Pertenecer, por tanto, al grupo de las tetraciclinas, de las cuales poseemos hoy la tetraciclina, la oxitetraciclina (terramicina) y la clortetraciclina (aureomicina).

La oxitetraciclina o terramicina es un compuesto anfótero, que cristaliza como dihidrato y que es poco soluble en agua: sólo medio mg. por c. c. a 25°. Su estabilidad es grande, de tal modo que su clorhidrato no pierde potencia incluso en solución acuosa a la temperatura ambiente durante periodos de tiempo relativamente largos.

Su fórmula química y la de las otras tetraciclinas se expresan a continuación:



FORMAS DE ADMINISTRACIÓN.

La oxitetraciclina (terramicina) se prepara únicamente por la casa Pfizer, y se expende en el comercio en las siguientes formas: terramicina oral en forma de cápsulas de 250 mg.; grageas de la misma dosis; pastillas de 15 mg. para las afecciones de boca y garganta, y terramicina para uso en pediatría en forma de gotas o jarabe. Las gotas contienen 200 mg. por c. c., y la suspensión oral en forma de jarabe 250 mg. por cada 5 c. c. Por vía intravenosa puede emplearse el preparado especial de terramicina cristalina amortiguada con glicinato sódico, conteniendo cada frasco 250 mg. ó 500 mg. Una vez hecha la solución, no dura más de 72 horas bajo refrigeración. Por vía intramuscular se emplea el preparado que contiene 100 mg. por frasco de terramicina, con 100 mg. de cloruro magnésico y un 2 por 100 de clorhidrato de procaína. Una vez preparada la solución, su potencia se conserva cinco días bajo refrigeración. También se expende en forma de tabletas solubles para aplicación tópica, o para ser incorpo-

Cronológicamente, constituye la oxitetraciclina el tercero de los antibióticos llamados de amplio espectro, por su actividad contra una gran variedad de microorganismos, Gram positivos y Gram negativos, aerobios y anaerobios, así como también contra algunos espiroquetas, rickettsias y ciertos virus (REGNA y cols., KNEELAND y cols.).

Su amplio espectro de acción sobre los distintos gérmenes se encuentra muy bien expresado en el reciente libro de WELCH.

Difiere de las restantes tetraciclinas en el espectro infrarrojo, en la emigración en la cromatografía en papel y en el color que desarrolla con sulfúrico concentrado.

radas a los biberones de los niños, en solución ótica con benzocaína, en solución nasal con un vasoconstrictor, en solución ótica con benzocaína y polimixina B, en solución oftálmica, ungüento oftálmico y ungüento oftálmico con polimixina B, en pomada para uso tópico, en pomada con polimixina B para uso tópico, en polvo tópico con polimixina B, en tabletas vaginales, en pasta dental y en conos dentales.

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS.

La oxitettraciclina posee muy poca toxicidad administrada a las dosis habituales. Experimentalmente, la LD50 es de 6,7 mg. por Kg. en el ratón y a dosis más altas en los perros (de 75 a 225 mg. por Kg.) produce alteraciones en las funciones renales y hepáticas (PAN).

En clínica humana, BATEMAN y cols. han investigado en enfermos de cáncer avanzado la toxicidad de este antibiótico administrado a dosis muy altas por vía parenteral, observando en algunos enfermos uremia rápidamente progresiva seguida de muerte. Las dosis empleadas fueron muy superiores a las que habitualmente se recomiendan, por lo cual nunca hemos de contar con este peligro en la práctica.

Por regla general, con las dosis usuales pueden producirse síntomas de irritación gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas) de poca importancia, que habitualmente se evitan si se ingiere con leche fría en lugar de hacerlo con agua. No debe nunca emplearse para combatir estas manifestaciones el gel de hidróxido de aluminio, ya que las partículas de éste adsorben el antibiótico y evitan su absorción intestinal. PARSONS no ha observado, en cambio, efecto similar con el bicarbonato sódico.

Las reacciones alérgicas aparecen con frecuencia muy escasa. Se han comunicado algunos casos de urticaria, como los de HAY, por ejemplo, quien la observó en 3 de los 603 enfermos tratados con terramicina, y JOHNSTON ha observado una reacción grave, semejante a la enfermedad del suero, en un enfermo que un año antes había tomado terramicina, y presentó el síndrome al volver a tomarla. Otros tipos de reacción cutánea alérgica se han comunicado por diversos autores (WELSH, etc.), aunque con una frecuencia infinitamente menor a la de los producidos por la penicilina.

Algunos autores, como HAY, han señalado que algunos enfermos pueden presentar fiebre durante el tratamiento, como consecuencia de él, hecho que tiene gran importancia para interpretar algunos casos en los que, correctamente tratados con terramicina, la temperatura no descienda.

Al revés de lo que sucede con el cloramfenicol, la terramicina no afecta a los órganos hematopoyéticos ni altera las constantes hematológicas. En toda la literatura sólo existe un caso de púrpura trombopénica en un enfermo tratado con terramicina, si bien es verdad que en este enfermo la relación del antibiótico con la trombopenia era muy dudosa (MILLER y WOLKER). Los estudios realizados experimentalmente (PARKER y WRIGHT) y en enfermos (BARNARD) han demostrado que no altera el tiempo de coagulación, el tiempo de hemorragia ni el de protrombina. Según BARNARD, el tiempo de protrombina no se altera, aunque afecte a la flora intestinal, porque permite el crecimiento de *Lactobacillus*, que sintetizan la vitamina K.

Además de lo citado hasta aquí, los enfermos tra-

tados con terramicina, o con cualquier otro antibiótico de amplio espectro, pueden presentar otros síntomas desagradables, a veces muy graves, que no son debidos a un efecto tóxico directo de la droga, sino al crecimiento de microorganismos patógenos resistentes al antibiótico. Este crecimiento se halla favorecido por la alteración ejercida por el tratamiento sobre la flora normal del organismo. Son fundamentalmente dos los microorganismos responsables de estos síndromes: el estafilococo áureo, coagulasa positivo, resistente a los antibióticos, y las levaduras del género *monilia*.

Los síndromes producidos por el estafilococo suelen aparecer a los 4-5 días de comenzado el tratamiento, y pueden manifestarse de las siguientes formas:

1. Gastroenterocolitis fulminante. — Ha sido observada por JACKSON y cols., JAMBON, TERPLAN, DEHARING y HEILMAN, FURLIE y KENDALL, GARDNER, BRODIE, HAY y MCKENZIE y por otros. Comienza de modo repentino, con un cuadro intensísimo que, por parecerse al del cólera, ha sido denominado por JAMBON como "síndrome coleriforme de la terramicina". Aparece con más frecuencia cuando se usan dosis altas de antibióticos y sobre todo cuando se administra simultáneamente un purgante. Algunos autores creen que se debe directamente a la infección por el estafilococo, que crece al anularse la flora normal y segrega una enterotoxina similar a la responsable de las intoxicaciones alimenticias. Otros piensan (aunque es menos probable) que al anularse la flora intestinal normal, disminuye la resistencia tisular local como consecuencia de un déficit de vitamina B (HOFER y McCASKEY). Por último, FAIRLIE y KENDALL, PRISICK y otros plantean la posibilidad de que el antibiótico actúe en estos casos ejerciendo un efecto de "hormesis", es decir, estimulando directamente al estafilococo o su capacidad para producir toxinas.

2. Síndrome escarlatiniforme. — Se trata de un cuadro similar en todo al de la escarlatina, que ha sido descrito por CHANG y JACKSON, HAZEN y colaboradores, HAY y MCKENZIE, y que está originado por un estafilococo que produce una toxina eritrogénica. En algunos casos el síndrome cursa sin lesiones de garganta, como por ejemplo uno de HAY en el que el lugar de la infección era una balanitis, y puede darse también el caso de que se produzca el síndrome faríngeo sin que simultáneamente aparezca el rash.

3. Con mayor rareza pueden producirse infecciones urinarias por el estafilococo resistente (HAY, FINLAND y cols., JACKSON y cols., WOMACK y cols.).

Los síndromes ocasionados por monilias suelen ser debidos a la *Monilia* o *Candida albicans*, y consisten en muguet, diarreas, y con más rareza pueden manifestarse como moniliasis bronquiales, pulmonares, urinarias, o incluso generalizadas.

Con frecuencia se observan complicaciones anorrectales (fisuras múltiples, proctitis ulcerosas, abscesos y fistulas, y sobre todo prurito anal), así como también irritación vulvar (vulvovaginitis, fisuras de los labios mayores y menores), o el fenómeno de la lengua negra. BACON ha observado algún caso de tumefacción de las parótidas por moniliasis, y REINEL una peritonitis por *Candida albicans* en una enferma con úlcera perforada que recibió terramicina. PINE ha estudiado in vitro los mecanismos por los que puede desarrollarse una moniliasis en enfermos tratados con antibióticos y ha observado que

el efecto de ellos sobre su crecimiento es muy escaso. A los pocos días de sembrar en un medio líquido bacterias coliformes y monilias en igual cantidad, el crecimiento de las monilias se hallaba inhibido por el exuberante crecimiento de los gérmenes coliformes. En cambio, si se añade al medio un antibiótico, se impide el crecimiento del coli y crecen entonces las monilias en gran número.

Ante estas complicaciones debe suspenderse la administración del antibiótico y administrar eritromicina en los casos debidos a estafilococos, y agentes fungicidas en los debidos a monilias (ácido undecilénico, ácido caprílico, resinas de cambio de aniones, ésteres del ácido parahidroxibenzoico, etc.).

Otra consecuencia indirecta que puede derivarse de la supresión de la flora intestinal por los antibióticos de amplio espectro es la producción de deficiencias vitamínicas. DI RAIMONDO y cols. estudiaron en normales y enfermos el efecto de los antibióticos sobre la eliminación urinaria de vitaminas del complejo B, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina y vitamina B₁₂, encontrando cifras más bajas de lo normal después de administrar a dosis terapéuticas oxitetraclina, y otros antibióticos del mismo grupo. En enfermos desnutridos, los antibióticos ocasionaron signos clínicos de avitaminosis al tiempo que una reducción en la eliminación urinaria de dichas vitaminas, efecto que era paralelo a la desaparición de los gérmenes intestinales, especialmente del grupo coliforme. En ocasiones puede presentarse como consecuencia de este déficit un síndrome espuiforme, que, por lo general, responde rápidamente a la inyección de extracto hepático y a la administración conjunta de vitaminas del complejo B por vía oral (MERLISS y HOFFMANN). Finalmente, en algunos enfermos, la aparición del síndrome de irritación anal antes citado puede deberse a un déficit en vitaminas, especialmente en riboflavina (HARRIS).

Aunque todos estos síndromes desagradables se citan en la literatura como consecuencia del tratamiento con antibióticos, su frecuencia no debe ser grande: nosotros no hemos visto nunca la gravísima enteritis estafilocócica, y sólo hemos encontrado casos de intolerancia gástrica, irritación anal y monilias orofaríngea.

El desarrollo de resistencia bacteriana al antibiótico puede producirse en los enfermos que llevan mucho tiempo de tratamiento con terramicina, aunque la frecuencia con que se presenta es muy inferior a la de otros agentes antibacterianos. Así, por ejemplo, WRIGHT y cols., EISEMBERG y cols. y otros han observado que el porcentaje con que se presenta es muy inferior al de las razas penicilinas resistentes, y FINLAND y HAIGHT han encontrado entre 500 razas de estafilococos áureos solamente un 33 por 100 de razas terramicinas resistentes. No obstante, se ha señalado un aumento gradual en la aparición de la terramicinas resistencia (NEEDHAM y NICHOLS).

SINERGISMO Y ANTAGONISMO.

Al descubrirse muchos agentes antibacterianos, el interés en torno al uso combinado de los mismos condujo a innumerables trabajos sobre la combinación de sus actividades. Los primeros estudios sobre estos problemas se realizaron sobre la combinación de penicilina y estreptomycin, cuyos efectos demostraron a JAWETZ y cols. la acción sinérgica de ambos contra el enterococo. Como resultado de trabajos ul-

teriores, este grupo de autores reunieron los antibióticos en dos grupos, según que actúen de modo bactericida o bacteriostático preferentemente. Al primer grupo pertenecen la penicilina, la estreptomycin, la bacitracina y la neomicina, y al segundo las tetraciclinas y el cloramfenicol. Las drogas del primer grupo pueden actuar sinérgicamente entre ellas, igual que sucede con las del grupo segundo, pero la combinación de un agente del primer grupo con otro del segundo puede dar como resultado una reducción en su eficacia, si el microorganismo es muy susceptible al primero de dichos agentes. En cambio, los antibióticos del primer grupo no son capaces de interferir con la acción de los del segundo grupo. Así, un microorganismo puede inhibirse sólo por concentraciones muy altas de un antibiótico bactericida, y entonces la adición de uno del grupo bacteriostático puede dar como resultado un efecto sinérgico. JAWETZ y cols. han comunicado que los resultados *in vitro* y en las infecciones experimentales tienen una estrecha correlación con lo que se observa en la clínica. Otros trabajos realizados por diversos autores posteriormente han demostrado, sin embargo, que la situación a este respecto no es tan definida como señalaron JAWETZ y cols., hasta el punto que puede llegarse a la conclusión de que, en la actualidad, no existen datos demostrativos de que el antagonismo entre agentes antimicrobianos pueda tener importancia en la práctica clínica.

APLICACIÓN A LA CLÍNICA MÉDICA.

La experiencia recogida por nosotros trabajando en la clínica de Medicina Interna del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ nos ha permitido comprobar los efectos de la terramicina sobre diferentes enfermedades, de las conocidas con el nombre de enfermedades infecciosas, así como también en las complicaciones bacterianas que se observan en el curso de otras entidades. Por último, hemos podido hacer una no despreciable experiencia referente al efecto de este antibiótico sobre ciertos tipos de cirrosis que consideramos como uno de los aspectos más interesantes de esta recopilación. El indicar nuestra casuística sobre la acción de la terramicina en las brucelosis, o en las diferentes formas de meningitis bacterianas por ejemplo, hemos considerado que carecía de un gran interés, ya que la experiencia mundial sobre este antibiótico ha demostrado su gran eficacia en tales casos. Por este motivo, en lugar de hacer una recopilación de todos los casos de este tipo de infecciones que nosotros hemos tratado y que hubiera hecho este trabajo, al tiempo que sumamente extenso, de poca utilidad para añadir algo nuevo a las acciones benéficas de la terramicina, hemos preferido limitarnos a señalar algunos de los ejemplos más demostrativos. Por el contrario, hemos extendido más nuestra descripción en la redacción de los enfermos de cirrosis hepática por creer que nuestra experiencia aporta en este sentido un aspecto nuevo sobre la utilidad de la terramicina en la clínica médica.

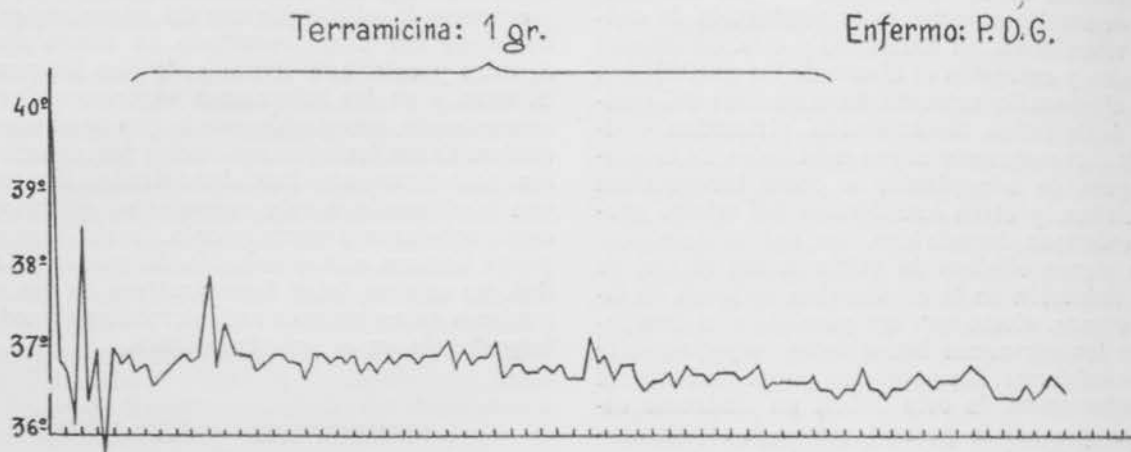
BRUCELOSIS.

El primero en usar la terramicina en esta enfermedad fué KNIGHT, en 12 enfermos de brucelosis aguda, nueve de los cuales tenían bacteriemia al comenzar el tratamiento (siete por *B. Melitensis*, uno por

B. abortus y uno por B. suis), y tres, títulos altos de aglutinación frente al B. abortus. Se empleó una dosis de 100 a 150 mgr. por Kg. de peso de terramicina durante ocho días, al cabo de los cuales se disminuyó la dosis a la mitad hasta administrar el antibiótico un total de 28 días. La defervescencia del cuadro apareció por lo general a los 2-4 días, coincidiendo en todos los casos con la negativización del hemocultivo. Tres meses después del tratamiento sólo habían recaído dos enfermos. Posteriormente, RUIZ SÁNCHEZ y cols. vieron que dosis menores, de 5 a 10 mgr. por Kg. de peso diarios, conseguían también efectos muy favorables en los enfermos de fiebre de Malta, pero posiblemente el porcentaje de re-

tivas al 1/80, y el índice opsonocitofágico, fuertemente positivo.

Se comenzó el tratamiento con terramicina, 1 gramo diario por vía oral, repartido en cuatro tomas, con lo que el enfermo se encuentra mejorado subjetivamente desde los primeros días. La fiebre desciende, y sólo al quinto día tiene un acceso febril de 38°. En total toma 43 gramos de terramicina, sin presentar ningún síntoma secundario, ni elevación febril alguna. El bazo deja de palpase al terminar el tratamiento. Una vez suspendido el tratamiento, sigue en la sala un mes, sin ninguna medicación, sin presentar fiebre ningún día (véase gráfica 1). Un nuevo análisis de sangre realizado antes de darle de alta revela las siguientes cifras: hematíes, 4.600.000, con 11 de velocidad (primera hora), 7.000 leucocitos, 64 por 100 neutrófilos adultos, 4 por 100 caya-



Gráfica 1.—Enfermo P. D. G.—Fiebre de Malta. Tratamiento con terramicina, 1 gr. diario, durante cuarenta y cinco días.

caídas con estas dosis es mayor, según ha señalado RUIZ CASTAÑEDA en 30 enfermos.

Como ejemplo de la evolución de la fiebre de Malta bajo los efectos de la terramicina, exponemos la siguiente historia:

P. D. G., varón, 43 años, natural de Toledo. Ingresó en la clínica el 22-II-1952. Hace tres años tuvo unas fiebres de 39-40°, precedidas de escalofríos, con dolor en las piernas, que a los diez días disminuyeron a 37,8-38°, quedándose apirético por fin unos días después. Al año y medio, y a los dos años, se repitió el mismo cuadro, así como también hace dos meses. Esta última vez cedió la fiebre a los ocho días, elevándose de nuevo quince días después. Fué tratado con aureomicina (15 gramos en total), penicilina (2.000.000 de unidades) y estreptomina (5 gramos), con lo que la fiebre descendió, quedándole una febrícula que algunos días llega a 38°, por lo cual le traen al Hospital. No tiene antecedentes de interés, a excepción de tomar con frecuencia queso de cabra.

En la exploración, enfermo desnutrido, con facies séptica, color pajizo-amarillento de piel y palidez de mucosas. Conjuntivas inyectadas. Nada anormal en los pulmones. Corazón: soplo sistólico funcional en punta. 170 pulsaciones por minuto, y tensión arterial de 9,5/7. En el abdomen no se palpa el hígado, y el bazo se percute y palpa a un través de dedo del reborde costal. En los análisis se apreciaron los siguientes datos: Sangre: 3.840.000 hematíes, con 0,87 por 100 de V. G. y 94 de velocidad de sedimentación en la primera hora; 8.350 leucocitos, de los cuales 70 por 100 eran neutrófilos adultos, 9 por 100 cayados, 1 por 100 eosinófilos, 0 basófilos, 17 linfocitos y 3 monocitos. Orina normal. La investigación de hematozoarios y espiroquetas en la sangre resultó negativa, así como también el hemocultivo, incluso a los 25 días de observación, y el médulo-cultivo a los 10 días. Las aglutinaciones a Malta, posi-

dos, 2 por 100 eosinófilos, 0 por 100 basófilos, 27 por 100 linfocitos y 3 por 100 monocitos. Se marcha de la sala, sin volver a tener noticias suyas.

A medida que fué aumentando la experiencia sobre el tratamiento de la brucelosis con terramicina, fué observándose cómo algunos casos tratados como el nuestro (solamente con terramicina), recaían, incluso cuando se empleaban ciclos largos de tratamiento y dosis altas. KILLOUGH, por ejemplo, comunicó un 69 por 100 de recaídas en un grupo de 15 enfermos tratados con terramicina a la dosis de 75 mgr. por Kg. de peso y día durante 10 a 12 días, y otros autores comunicaron resultados parecidos. Por esta razón, comenzó a emplearse la asociación de la terramicina con otros antibióticos, especialmente con la dihidroestreptomina, puesto que HEILMAN y cols. habían observado en las brucelosis de las ratas que esta asociación resultaba la más eficaz. HERRELL y BARBER emplearon conjuntamente sobre estas bases la terramicina o la aureomicina más la dihidroestreptomina en un grupo de 60 enfermos, a los que administraba 3 gr. diarios de terramicina y 2 gr. diarios de dihidroestreptomina por vía intramuscular, durante unas dos semanas; después del tratamiento los enfermos fueron observados durante un periodo de tiempo que osciló entre tres meses y más de dos años, comprobando únicamente dos recidivas bacteriológicas y una sintomática. Posteriormente otros autores (RUIZ CASTAÑEDA y CRISCUOLA y cols.) han obtenido resultados semejantes, aunque algunos (MAGIL y KILLOUGH) han observado mayor porcentaje de recidivas.

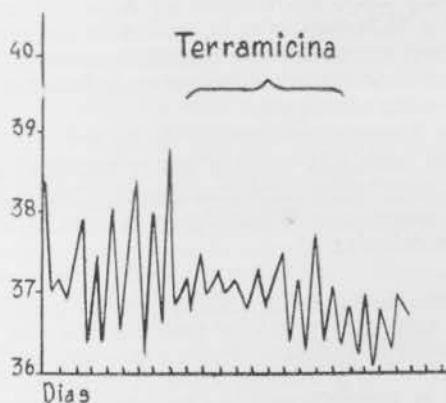
En los dos enfermos que exponemos a continuación se siguió este tratamiento (terramicina más di-

hidroestreptomina), lográndose la curación clínica rápidamente, sin que se produjeran recaídas posteriormente:

M. B. S., enferma de 48 años, que ingresó en nuestro Servicio el 28-IX-1952, contando la siguiente historia: Hace dos meses, y después de una amenorrea de tres, comenzó a notar dolor de cabeza y nuca, con fiebre que subía por las tardes hasta 39°, y descendía de madrugada, con sudoración profusa. Con estas molestias, y dolores en tobillos y muñecas, ha seguido hasta la fecha. No hay antecedentes de interés. En la exploración se palpaba el polo inferior del bazo, sin encontrar ningún otro dato anormal. Los análisis practicados fueron los siguientes: Sangre: 3.900.000 hematíes, con 110 de velocidad en la primera hora; 6.550 leucocitos, con 48 por 100 de neutrófilos, 11 por 100 cayados, 0 por 100 eosinófilos, 0 por 100 basófilos, 33 linfocitos y 5 por 100 monocitos. En la orina, nada anormal. Aglutinaciones negativas para salmonellas y positivas para Malta al 1/1280.

En este estado se comenzó el tratamiento con terramicina oral (un gramo diario en cuatro tomas) y dihidroestreptomina (un gramo intramuscular diario). En los primeros días de tratamiento se quedó sin dolores, descendiendo la fiebre hasta quedar (gráfica 2) apiré-

Enfermo: M. B. S.

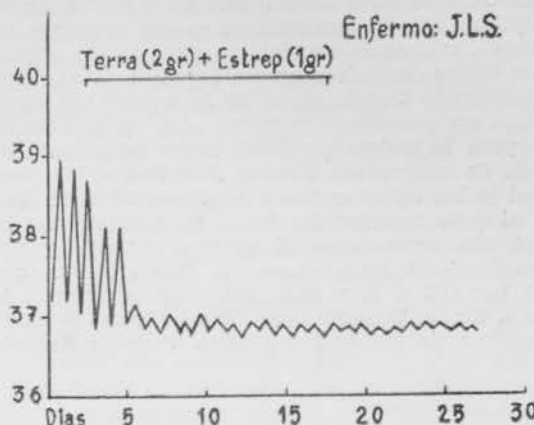


Gráfica 2.—Enfermo M. B. S. Fiebre de Malta. Tratamiento con terramicina, 1 gr. diario, más 1 gr. de dihidroestreptomina.

tica a los 11 días de haberlo comenzado. Un nuevo análisis de sangre realizado a los 10 días de suspendido el tratamiento dió cifras totalmente normales. Hemos tenido noticias de esta enferma dos años después, en las que nos comunica que no volvió a tener fiebre después de haber salido del Hospital.

J. L. S., varón de 48 años. 2 de mayo de 1955. Hace seis meses empezó a tener fiebre de 37,5-38° por las mañanas y 39° por las tardes, con sudoración profusa y cefalea. Le hicieron un análisis y le diagnosticaron de fiebre de Malta, tratándole con aureomicina, un gramo diario durante una semana. En este tiempo la fiebre descendió; pero a los pocos días de suspender el tratamiento volvió a aparecer, esta vez con dolores articulares intensos. Se repitió el ciclo de tratamiento con aureomicina, y de nuevo la fiebre volvió a ceder. En vista de que reaparecieron sus molestias, con fiebre por las tardes, el enfermo viene a nosotros, presentando en la exploración el polo inferior del bazo palpable y el resto normal. Los análisis daban los datos siguientes: Hematíes, 4.500.000, con velocidad de 30 a la primera hora; 4.000 leucocitos, con 45 por 100 de neutrófilos, 7 cayados, 40 linfocitos, 1 eosinófilo, 2 basófilos y 5 monocitos. La orina, normal. Las aglutinaciones a Malta, positivas al 2.048. Se comienza tratamiento con terramicina, dos gramos diarios, más un gramo de estrepto-

micina diario intramuscular, durante 15 días. El cuadro remitió en los primeros días, sin haber recaído hasta la fecha (véase gráfica 3).

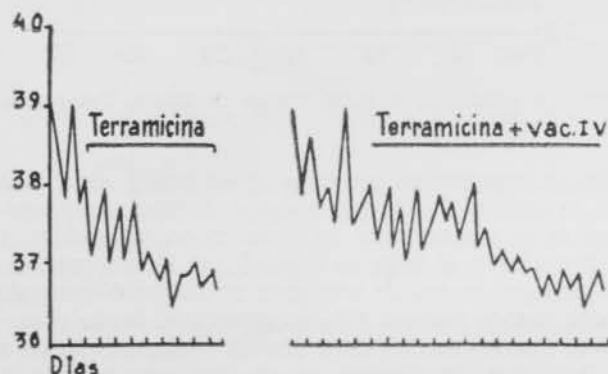


Gráfica 3.—Enfermo J. L. S. Fiebre de Malta. Tratamiento con terramicina y estreptomina durante quince días.

De la experiencia propia y ajena puede concluirse que la asociación de terramicina-dihidroestreptomina es el tratamiento de elección en los enfermos de brucelosis, si bien es verdad que en algunos casos, aunque pocos, se producen recidivas después de más o menos tiempo. Ello es explicable desde el momento que los antibióticos atacan preferentemente a las brucelas circulantes, en su fase extracelular, y no, en cambio, a las que se hallan dentro de las células reticuloendoteliales. Experimentalmente, SHAFER ha visto, sometiendo células portadoras de brucelas a una combinación farmacológica de terramicina y estreptomina, que el número de brucelas intracelulares disminuye, sin que desaparezcan del todo. Por otra parte, el tratamiento con antibióticos establecido desde los primeros días de la enfermedad, disminuye las reacciones inmunitarias defensivas del organismo, lo cual puede contribuir muy bien a la aparición de recaídas ulteriores. CARPENTER, por ejemplo, observó que los cobayas infectados de brucelosis y tratados con oxitetraciclina, presentaban un título de aglutininas más bajo que los tratados con otros antibióticos. Por estas razones, varios autores (HARRIS, JAMBON, SIGNORELLI, ALTRAMARE, etcétera) aconsejan la asociación del antibiótico con la vacuna antimitocócica inyectada a dosis progresivas por vía intravenosa, con la cual se intenta aumentar el título de anticuerpos. En el siguiente enfermo, que había recaído después de un tratamiento aparentemente efectivo, se obtuvo la curación completa, sin recidivas ulteriores, empleando este procedimiento:

C. H. M., enferma de 15 años. Ingresó el 16-VI-1951. Hace 15 días, y después de llevar varias noches durmiendo con su madre, que padecía brucelosis, comenzó a notar malestar y febrícula, que a los dos días se transformó en fiebre, de 38° por las mañanas, que aumentaba por las tardes, con escalofríos, hasta 40°. Algunos días, cefaleas intensas. No tiene dolores articulares. Por las noches duerme bien, aunque despierta empapada en sudor. En la exploración se percute el bazo aumentado de tamaño, pero no se palpa. El resto normal. En la sangre, 4.300.000 hematíes, con 30 de velocidad a la primera hora; 8.000 leucocitos, 53 por 100 neutrófilos, 8 cayados, 1 eosinófilo, 0 basófilos, 33 linfocitos y 5 monocitos. En la orina, ligeros indicios de albúmina y 5 hematíes por campo. Algunos leucocitos y escasas células epiteliales pavimentosas. El hemocultivo, reali-

zado en medios apropiados, demostró a los 17 días un crecimiento abundante de brucelas melitensis. Las aglutinaciones a Malta fueron positivas al 1/320. Se comenzó el tratamiento con 2 gramos diarios de terramicina, durante ocho días (dosis total = 16 gramos). Al séptimo día de tratamiento quedó apirética (véase gráfica 4), marchándose del Hospital al día siguiente. Cuatro meses después vuelve a ingresar: al parecer había continuado bien hasta el 20 de septiembre, fecha en que tuvo un panadizo con fiebre alta. Se lo abrieron y curó, pero la fiebre persistió hasta la actualidad. El análisis de sangre era similar al primero, la orina era normal y las aglutinaciones positivas al 1/80. Se palpaba el polo inferior del bazo. Se instaura un tratamiento con terramicina (2 gramos diarios) y vacuna antimelitocócica intravenosa, en días alternos, comenzando por 0,2 c. c. y subiendo progresivamente hasta llegar a 2 c. c. Durante ocho días la fiebre se mantiene por encima de 38° (véase gráfica 4), pero después va



Gráfica 4.—Enfermo C. H. M. Fiebre de Malta. Recalda después de un tratamiento con 2 gr. diarios de terramicina durante ocho días. Tratamiento ulterior con terramicina, 2 gr. diarios, más vacuna antimelitocócica intravenosa. Curación.

descendiendo poco a poco hasta quedar apirética ocho días después. El hemocultivo es negativo en este momento. Ocho meses después nos comunica que sigue bien.

La asociación de terramicina con cortisona o ACTH, preconizada por SPINK y HALL, MAGGILL y colaboradores y otros, proporciona resultados magníficos en cuanto a la supresión de los síntomas agudos, pero no disminuye la frecuencia de recidivas. El último de estos autores ha tratado de esta forma 24 enfermos, dándoles 3 gr. diarios de terramicina la primera semana y 1,5 gr. diarios durante dos semanas más, dihidroestreptomicina (1 g. diario intramuscular durante tres semanas) y cortisona (300 miligramos el primer día, 200 el segundo y 100 miligramos los cinco días siguientes). La fiebre desapareció en las primeras horas, en contraste con los tratados sin cortisona, que la mantuvieron durante los 3-4 primeros días. Simultáneamente los síntomas restantes de la fase aguda (dolores, etc.) desaparecieron rápidamente.

Es probable que la solución al problema de las recidivas se halle en el trabajo de RUIZ CASTAÑEDA y CARRILLO CÁRDENAS. Estos autores emplean un preparado insoluble de terramicina que, por sus propiedades físico-químicas, precipita en el plasma, siendo estas partículas fagocitadas y transportadas al bazo, ganglios linfáticos y otros territorios del sistema retículo-endotelial. Como es precisamente en estos lugares donde se hallan acantonadas las brucelas intracelulares, podrá conseguirse de este modo que dichas brucelas se pongan en contacto con el antibiótico, bien directamente, o bien al fagocitar las células que las contienen a los leucocitos que previa-

mente habían fagocitado los corpúsculos de terramicina. Experimentalmente, RUIZ CASTAÑEDA ha comprobado que parte del antibiótico así administrado circula disuelto en el plasma, pero la otra parte se halla en los elementos retículo-endoteliales, en los polinucleares y en los monocitos. Se administra una inyección subcutánea por semana, de 2 c. c. de la suspensión (que contiene 100 mgr. de terramicina), en la primera dosis. Las dosis sucesivas son de 4 c. c. (igual a 200 mgr. de terramicina), hasta administrar un total de 6-7 dosis (dosis total de 1,10 a 1,30 gr.). La inyección suele ser dolorosa, y a veces se producen reacciones locales inflamatorias. Por regla general, la fiebre desciende a la 2.ª-3.ª inyección, sin reaparecer después. FOZ y MAGRIÑA, que han empleado este método en Barcelona, obtienen resultados semejantes y observan una ligera febrícula el día siguiente a la administración de la terramicina atribuible a la reacción local.

En cuanto a las formas crónicas y complicaciones de la brucelosis, la terramicina es igualmente útil, especialmente cuando se asocia a la estreptomina y a la sulfodiazina conjuntamente, según ha demostrado RUIZ CASTAÑEDA en el Centro de Brucelosis de Méjico. Debe realizarse un primer tratamiento de 25-30 días de duración con 1 g. diario de terramicina por vía oral, 1 g. diario de estreptomina intramuscular y 2,5-3 gr. diarios de sulfadiazina. Posteriormente debe vigilarse la evolución del cuadro clínico, siendo conveniente en muchos casos repetir una o más series de tratamiento, sobre todo si reaparecen la fiebre o los síntomas.

En las formas localizadas de la brucelosis la terramicina asociada o no a otros antibióticos logra a veces resultados espectaculares. Ello sucedió en los dos casos que describimos a continuación, de neuro-brucelosis:

F. M. C., varón, de 32 años. Fecha de ingreso: 18 de junio de 1951. En agosto de 1950 comenzó con fiebre y diarrea de tres a cuatro deposiciones diarias, líquidas, con mucho moco y tenesmo rectal. Con medicación anti-diarreica se normalizaron las deposiciones, pero persistió la fiebre, que remitía por las mañanas y subía por las tardes a 38,5-39°. En diciembre quedó apirético después de tomar unos comprimidos, pero al levantarse de la cama notó las piernas muy débiles; la debilidad fue en aumento, hasta que en el mes de mayo siguiente le era imposible caminar, continuando así hasta la fecha. Ha perdido también fuerzas en los brazos, más en el derecho. En este último mes, calambres en las piernas y dolores lumbares. En la exploración presentaba a su ingreso un bazo a dos traveses de dedo por debajo del arco costal, y nada anormal en el tórax y abdomen. Los pares craneales, normales. En las extremidades superiores, disminución de fuerza en la derecha, con motilidad y tono normales y reflejos tendinosos muy disminuidos. En las inferiores, disminución considerable de fuerza y motilidad, con marcada hipotonía muscular, abolición de reflejos tendinosos (rotulianos y aquileos) y atrofia muscular difusa. No Babinski ni similares. Sensibilidad normal. En la sangre, 4.400.000 hemáties, con velocidad de 5 a la primera hora; 5.900 leucocitos, 58 neutrófilos, 5 cavados, 1 eosinófilo, 0 basófilos, 31 linfocitos y 5 monocitos. Orina normal. Aglutinaciones a Malta positivas al 1/320. L. C. R.: ligeramente opalino y xantocrómico, con 221/3 células, reacciones de globulinas fuertemente positivas, 100 mg. de proteínas totales. Wasserman negativo hasta con 1 c. c. de líquido cefalorraquídeo, y oro coloidal de 3455433210. Con el diagnóstico de meningomielitis melitocócica se comienza tratamiento con dos gramos diarios de terramicina, hasta administrar un total de 30 gramos. Empieza a mejorar, y al suspender la terramicina puede ya flexio-

dar las piernas, aunque persiste cierto grado de paresia, y la exploración no se ha modificado. Poco a poco va recuperando fuerza y motilidad en los miembros, hasta que en agosto es capaz de andar, ayudándose con un bastón. La motilidad de ambas piernas es normal; pero los reflejos tendinosos continúan abolidos. A primeros de septiembre una nueva punción lumbar demuestra un líquido cefalorraquídeo con aspecto normal, 13/3 células, globulinas positivas, de tres cruces, 50 mg. de proteínas y un oro coloidal de 2221000000. La mejoría continúa, y por fin en octubre se halla totalmente restablecido. Los reflejos rotulianos y aquileos han reaparecido, aunque débiles, y se va a su domicilio completamente bien.

C. A. M., varón, 25 años. Fecha de ingreso: 26-VI-52. Hace tres meses, anorexia, astenia y destemplanza por las tardes, y unos días después, dolor en ambas pantorrillas, con sensación de pinchazos, hormigueos y acorchamiento. Al mes de estar así comenzó a tener fiebre de 38-39°, con sudoración profusa, siendo diagnosticado de Malta, después de hacerle un análisis. Le trataron con vacuna, y la fiebre duró 20 días, pero las molestias de las piernas continuaron. Al levantarse notó torpeza en ellas, más acusada en la derecha, observando que al andar tenía que levantar mucho la pierna para evitar que la punta del pie diera contra el suelo. Así ha continuado hasta la actualidad. Ultimamente tiene menos fuerza en la mano izquierda y hormigueos en algunos dedos de esa mano. En la exploración se palpaba el bazo en las inspiraciones profundas. Nada anormal en tórax y abdomen. Pares craneales normales. Extremidades superiores: fuerza, tono, motilidad y reflejos, normales. Zona de hipoestesia que comprende borde interno de mano izquierda. Reflejos abdominales y cremasterianos conservados. Extremidades inferiores: hipotonía, más en la derecha. Paresia para los movimientos de flexión dorsal del pie derecho. Reflejos rotulianos normales. Aquileo derecho abolido. Zona de hipoestesia global en cara externa de ambas piernas. Sensibilidad vibratoria conservada. En la sangre, 4.860.000 hematíes, con velocidad de 14 a la primera hora; 6.800 leucocitos, 57 neutrófilos, 5 cayados, 3 eosinófilos, 1 basófilo, 26 linfocitos, 7 monocitos y 1 plasmocito. Orina normal. Aglutinaciones a Malta positivas al 1/1.280. Líquido cefalorraquídeo transparente e incoloro, con 3/3 células; reacciones de globulinas de una cruz y 23 mg. de proteínas totales. Wassermann negativo hasta con 1 c. c. del l. c. r., y oro coloidal de 1122100000. Con el diagnóstico de radiculitis melitocócica se comienza tratamiento con terramicina (2 gr. diarios los 10 primeros días y 1 gr. diario después), que se prolonga 40 días. Durante este tiempo el enfermo mejora progresivamente, marchándose de la sala en el mes de septiembre muy recuperado. El estepaje ha desaparecido, ha recuperado casi totalmente la fuerza en ambas piernas, el reflejo aquileo ha reaparecido, aunque muy débil, y sólo persiste una ligera hipoestesia en las zonas antes señaladas. El líquido cefalorraquídeo es totalmente normal.

Resultados semejantes se consiguen en las espondilitis, artritis sacroilíacas y de los miembros, esplenomegalias postmelitocócicas con leucopenia, hepatitis brucelósicas, etc.

OTRAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

En las infecciones por rickettsias, la terramicina es de enorme utilidad, tanto en el tifus exantemático epidémico como en el murino o en el tsutsugamushi (SNYDER, SMADEL, BAUER, KNIGHT). En la fiebre de las Montañas Rocosas, los síntomas mejoran por lo general en las primeras 24 horas (SCHOEMBACH, BAUER y POWELL), así como también en los casos tratados con este antibiótico de viruela rickettsiósica (R. akari), según han comunicado ROSE y otros. En la fiebre Q, la valoración de los resultados

es difícil, por lo variado de su cuadro clínico en cuanto a gravedad y duración. La R. burnetti es muy sensible a la oxitetraciclina (SMADEL), y en la clínica humana se han conseguido muy buenos resultados en estos enfermos por GIUNCHI, ANDERSON, SMADEL, VOGELSANGER y otros muchos.

En la tosferina, KING y cols. la emplearon por vez primera en dos niños, obteniendo resultados muy buenos que han sido confirmados posteriormente por otros autores (JACKSON y cols., SAYER y cols., HAZEN, BOGDAN, etc.). Con una dosis de 2 gr. diarios, SAYER y cols., por ejemplo, en 21 casos, obtuvieron los siguientes resultados: 12 respuestas excelentes, dos respuestas buenas, dos en los que no hubo mejoría, y los cinco restantes (que tenían una bronconeumonía, complicando la enfermedad) respondieron perfectamente al tratamiento, a excepción de uno, que a la vez tenía una encefalitis. BOHER y cols. encuentran resultados semejantes con la oxitetraciclina, con la clortetraciclina y con el cloramfenicol, y BOGDAN recomienda alternar ciclos de terramicina con ciclos de cloramfenicol, con lo cual consigue resultados excelentes.

En la difteria se han conseguido también buenos resultados asociando la terramicina a la antitoxina (LALL y KARELITZ), y en los portadores se consigue hacer negativos los cultivos a los cinco días de tratamiento (FINLAND).

En las salmonelosis, la terramicina consigue a veces resultados no obtenidos con otros antibióticos. Desde luego, en la fiebre tifoidea los resultados comunicados por KNIGHT, SAYER y cols., BAUER y colaboradores, REILLY y EARLE, KILLOUGH y cols. son inferiores a los obtenidos con la cloromicetina, pero en las enteritis salmonelósicas se consiguen con la oxitetraciclina curaciones espectaculares. FINLAND y colaboradores, por ejemplo, trataron cuatro enfermos, tres por S. Newington y uno por S. Oranienberg, en los cuales había fracasado la cloromicetina. Los cuatro se curaron al administrarles terramicina durante unos días a la dosis de 2-5 gr. diarios, incluso uno de ellos que presentaba al tiempo un absceso pulmonar. WATSON ha tratado dos niños con infección por S. typhi murium, en los que había fracasado la penicilina, la cloromicetina, la estreptomina y el sulfotiazol, negativizándose las heces a las 36 horas de administrar terramicina. Resultados semejantes han obtenido PATHY, en enteritis por S. paratyphi B., y NEVA y cols., en infecciones por S. Newington. En algunos casos, después de obtenida la curación clínica, reaparece el germen en las heces, por lo que deben vigilarse éstas durante 4-6 semanas por lo menos después de terminar el tratamiento. En los portadores puede lograrse la negativización de las heces con la administración de terramicina (LINEHAN, KORNS).

En las fiebres recurrentes se han comunicado buenos resultados (JUÁREZ), ya que las Borrelias son sensibles in vivo e in vitro (HOBBY) a este antibiótico.

En el carbunco, actinomicosis, gangrena gaseosa, herpes zoster y otras infecciones o sepsis por gérmenes terramicin-sensibles, la terramicina puede ser de gran utilidad.

INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO.

En las neumonías, el empleo de los antibióticos ha variado totalmente el pronóstico. La terramicina, por su amplio espectro bacteriano y por su intensa

acción, es de enorme utilidad en casi la totalidad de los enfermos neumónicos, incluso en las formas ocasionadas por virus. Por esta razón, BARACH recomienda empezar el tratamiento siempre con terramicina, especialmente en los casos graves y en las neumonías de los viejos, en los que puede ser muy difícil filiar el agente responsable.

La experiencia clínica en la neumonía neumocócica es muy grande y en general todos los autores están de acuerdo en su enorme utilidad. HUBBARD y colaboradores, por ejemplo, trataron 26 enfermos, 22 de los cuales recibieron 1 g. de terramicina, y los restantes 2, empleando dosis totales de 3-12 gr. En 20 enfermos la fiebre descendió en las primeras doce horas, y en ningún caso hubo complicaciones ni muerte. En realidad, no apreciaron diferencia alguna entre los tratados con 1 g. diario y los tratados con 2 gr. diarios. Resultados igualmente buenos han obtenido JACKSON en 91 casos (68 por neumococos y 23 por otros gérmenes), KING, DOWLING, TIMPANELLI, HERRELL y otros muchos. TIMPANELLI y colaboradores obtuvieron resultados magníficos en las neumonías producidas por una flora bacteriana mixta (estafilococo dorado, estreptococo hemolítico, estreptococo viridans, neumococo, haemophilus influenzae, neisseria catarrhalis, etc.), y en aquellos casos que presentaron a su ingreso pleuresía, la evolución fué igual de satisfactoria que en los que no la presentaron.

En los dos casos siguientes, de neumonía neumocócica, la evolución fué muy satisfactoria. Es de señalar que uno de ellos era un enfermo de kala-azar, que después de unos días de estancia en el Servicio, desarrolló una neumonía de enorme gravedad. Es bien sabido que los enfermos de kala-azar tienen una facilidad marcada para presentar infecciones diversas, y además, éstas adquieren un curso muy grave, que está en relación con el hecho de que durante la infección persiste la leucopenia, faltando así la respuesta leucocitaria como elemento defensivo. Por otra parte, aunque en el espectro electroforético existe una gran cantidad de gamma-globulina, ésta no posee las propiedades inmunitario-defensivas que tiene la gamma-globulina del sujeto normal.

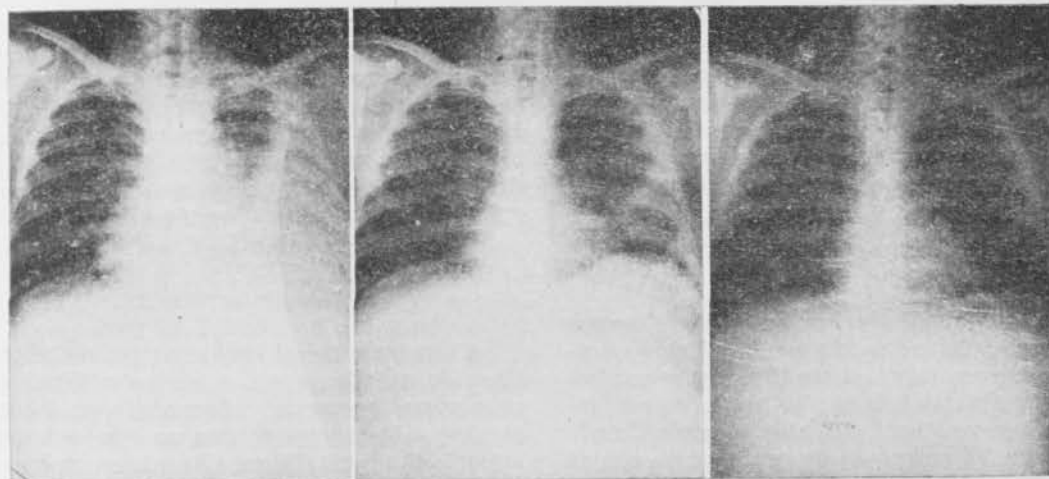
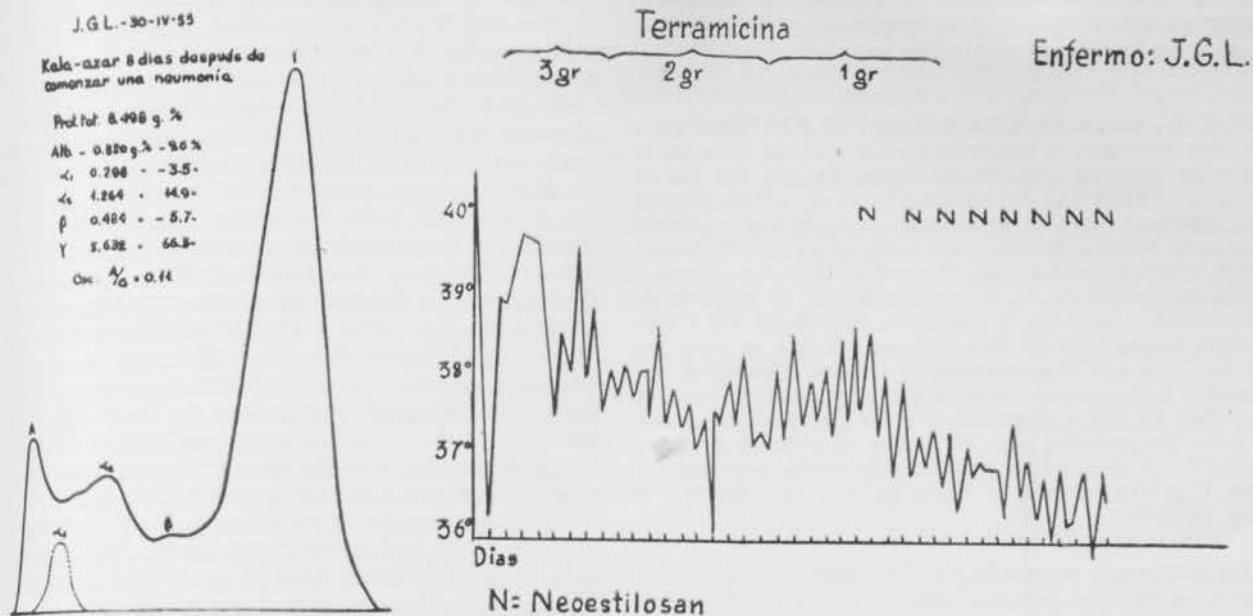
J. G. L., varón, de 31 años. Fecha de ingreso: 21 de mayo de 1955. Desde septiembre último nota dolor en hipocondrio izquierdo y fiebre por las tardes hasta 38 y 39°. Al mismo tiempo ha notado que se le hincha el vientre, y que con la tos o las inspiraciones profundas se le acentúa el dolor abdominal. Anorexia y catarros frecuentes. En la exploración, enfermo bien constituido, con buen color de piel y mucosas. No tiene adenopatías. Pulmón y corazón normales. Se palpa el bazo muy aumentado, llegando su polo inferior a la fosa iliaca. Se palpa el hígado a tres traveses, de superficie lisa. Radioscopia de tórax normal. Sangre: 3.600.000 hematíes, con 134 de velocidad de sedimentación a la primera hora y 5.800 leucocitos. Neutrófilos, 51; cayados, 25; eosinófilos, 0; basófilos, 0; linfocitos, 18, y monocitos, 6. La orina, normal. Hanger de cuatro cruces, McLagan de 18,5 unidades y Kunkel de 65,6. A los dos días de su ingreso, escalofrío intenso con fiebre de 39,6°, tos marcada y expectoración hemoptoica. Con la tos aumentaba un dolor que le había aparecido en costado izquierdo. En la exploración, zona de matidez, con soplo tubárico y estertores crepitantes finos en plano posterior de hemitórax izquierdo, en sus 2/3 inferiores. Broncofonía y pectoriloquia áfona a este nivel. En la radiografía (véase gráfica 5), bloque neumónico en base izquierda. El análisis de sangre seguía presentando leucopenia (4.200 leucocitos), y en la punción esternal hecha ya en plena evolución del bloque neumónico se apreciaban los datos

siguientes: mieloblastos, 4; promielocitos, 33; mielocitos, 30; metamielocitos, 22; cayados, 3; segmentados, 0; eosinófilos, 2; linfocitos, 5; monocitos, 1; en la serie reticular, retotelocitos macrolinfoides, 3; idem microlinfoides, 10; idem histiocitarios, 10; plasmocitos, 24; en la serie roja, eritroblastos basófilos, 4; policromatófilos, 5, y normoblastos, 21. Se ven dentro de las células, imágenes semejantes a leishmanias, y además abundantes neumococos. El esputo presentaba abundantísimos neumococos. Las reacciones serológicas del kala-azar (Brahmachari, formogelificación, anillo de globulinas), fuertemente positivas. A los tres días del comienzo de la neumonía el espectro electroforético del suero (véase gráfica 5) demostraba la existencia de 10,197 gr. de proteínas totales, 1,376 de albúmina, 0,309 de alfa-1-globulina, 0,616 de alfa-2-globulina, 0,688 de beta-globulina y 7,208 de gamma-globulina. Cociente albúmina/globulina = 0,16. Ante la gravedad extrema que presentaba, se comenzó tratamiento con 3 gr. diarios por vía oral de terramicina, más 1.200.000 unidades diarias de penicilina (en dosis parciales cada tres horas). Simultáneamente se le daban tónicos circulatorios centrales y periféricos (la presión arterial era de 9,5/6) y 10 mg. de per corten diarios por vía intramuscular. A partir del segundo día de tratamiento comenzó a mejorar (véase gráfica 5); a los tres días desapareció el soplo tubárico, persistiendo los estertores, y a los pocos días, como puede verse en la radiografía, el bloque neumónico había desaparecido. Posteriormente, quedó la fiebre correspondiente al kala-azar que padecía, que remitió perfectamente con un tratamiento de neoestibosán.

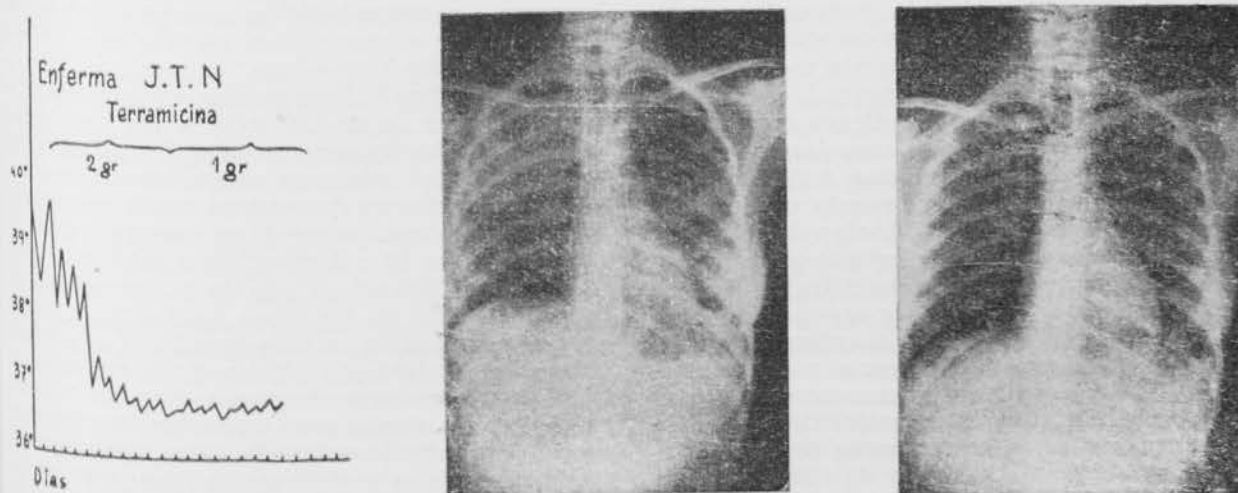
J. T. N., enferma de 18 años. Ingresó en el Hospital el 4 de mayo de 1956. Desde hace 15 días, malestar general, dolor de garganta, estornudos y cefalea. Tuvo escalofríos y fiebre, sin precisar de cuánto. Continuó con fiebre muy alta y tos, sin expectoración los primeros días y después hemoptoica. La trataron con penicilina y estreptomina, sin mejorar nada. En esta situación ingresa en la clínica, aquejando dolor en costado derecho, fotofobia y vómitos, así como un herpes labial. En la exploración se encontraba, además del herpes labial y de abundante saburra lingual, un bloque neumónico, con estertores crepitantes en lóbulo superior del pulmón derecho. Corazón y abdomen normales. 116 pulsaciones por minuto. Tensión arterial de 12,5/6,5. Sangre: hematíes, 3.400.000, con 60 de velocidad de sedimentación a la primera hora; 12.000 leucocitos, 54 neutrófilos, 29 cayados, 0 eosinófilos, 0 basófilos, 15 linfocitos y 2 monocitos. Esputos mucopurulentos, bastante adherentes, en los que se ven numerosos neumococos. Citología muy alterada y escasa, pudiéndose identificar abundantes células de epitelio plano y algún neutrófilo. No se ven bacilos de Koch. Tuberculina negativa al 1/10.000. Se le administran 2 gr. diarios de terramicina durante ocho días, y después 1 gr. diario durante 13 días más. La evolución puede observarse en la gráfica 6.

En la neumonía por N. de Friedländer es también de enorme utilidad, ya que este germen es muy sensible (HOBBS) a la oxitetraciclina. De cinco casos, dos de los cuales no habían respondido a otros antibióticos, tres quedaron apiréticos a los cinco días de comenzar el tratamiento con terramicina a la dosis de 4 gr. diarios durante 7-10 días (HOBBS). También se consiguen muy buenos resultados en otras neumonías bacterianas, incluso en la gravísima neumonía estafilocócica (POTTERFIELD y STARKWEATHER).

En las neumonías por virus, la terramicina alivia las manifestaciones agudas y acorta la duración de la fiebre (KNEELAND y MELCHER), si bien se altera poco la evolución de la infiltración pulmonar. MERKLEJOHN y cols. han comparado los efectos conseguidos con diversos antibióticos en esta enfermedad, y concluyen que la terramicina parece más eficaz que la aureomicina, la cloromicetina y la penicilina. En



Gráfica 5.—Enfermo J. G. L. Neumonía neumocócica en un enfermo con kala-azar. Espectro electroforético, gráfica de temperatura y evolución radiológica. Tratamiento: Penicilina más terramicina. Curación del bloque neumónico, persistiendo el kala-azar, que es tratado a continuación con neoestilosán.



Gráfica 6.—Enferma J. T. N. Neumonía neumocócica. Tratamiento con terramicina. Curación clínica. El bloque neumónico, al darle de alta, se halla en fase de regresión.

el caso siguiente, los síntomas y la fiebre desaparecieron en tres días con la terramicina, pero el bloque neumónico tardó en resolverse mes y medio.

M. J. L., varón, 38 años. Ingreso: 18-I-55. Hace cuatro días comenzó a notar dolor en costado derecho y malestar general, seguido de fiebre de 39°, sin tos ni expectoración. En la exploración no se apreciaba ningún dato anormal, pero en el examen radioscópico se observaba una sombra de densidad radiológica media, homogénea, en la base derecha. El análisis de sangre demostró la existencia de 5.500 leucocitos, con 60 por 100 de neutrófilos, 2 cayados, 1 eosinófilo, 30 linfocitos y 7 monocitos. Orina normal. Durante cuatro días se puso penicilina, sin que disminuyera el cuadro. Comienza entonces a tratarse con terramicina, 2 gr. diarios durante diez días. La fiebre desapareció a los tres días, así como el dolor de costado, pero el bloque neumónico no desapareció en el examen radioscópico hasta pasados 45 días. Una vez curado, el título de erio-aglutininas era muy elevado.

La *psitacosis* responde por lo general más rápidamente a la terramicina que a otros antibióticos (POLLARD, HORSFALL).

En otras infecciones viriásicas del aparato respiratorio (gripe, resfriado común, enfermedad aguda respiratoria no diferenciada, etc.) no se ha demostrado que éste, ni ningún otro antibiótico, ejerza un efecto específico, aunque algunos autores (FINLAND, KASS) creen haber observado una mejoría discreta a las 24-48 horas de comenzado el tratamiento. La utilidad de la terramicina en estos cuadros reside en evitar, por su amplio espectro de acción, la producción de complicaciones bacterianas secundarias, como han podido comprobar JONES y cols. en 150 enfermos de gripe.

Otras afecciones respiratorias, como los abscesos de pulmón, bronquiectasias, bronquitis, laringotraqueobronquitis aguda estenosante (FRANCO y colaboradores), etc., se benefician en alto grado de un tratamiento con terramicina. Así, por ejemplo, HELM ha observado en 17 enfermos de bronquitis crónica 15 mejorías inmediatas con la administración de 2 gr. diarios de terramina, y en siete enfermos de bronquiectasias seis respuestas favorables con reducción de la tos y de la expectoración, y desaparición simultánea de la flora en los esputos.

En el asma bacteriano la terramicina puede ser, junto a las restantes medidas terapéuticas, un valioso recurso. Según ha señalado JIMÉNEZ DÍAZ, debe investigarse en cada caso los factores etiológicos que entran en juego (infección, disreacción, mecánica respiratoria viciada, obstrucción bronquial, edema e hipersecreción de moco, sensibilizaciones secundarias, etcétera), combinando en cada caso los tratamientos oportunos (antibióticos, vacunas, ACTH, cortisona o mostazas nitrogenadas, gimnasia respiratoria, etcétera, etc.). Por lo general, bastan dosis pequeñas de antibióticos, de 1 g. de terramicina o de cloramfenicol en cuatro tomas, administradas de modo prolongado uno a dos días por semana. Con ello, al combatir el factor infeccioso el enfermo mejora, las crisis disminuyen de frecuencia y son menos intensas. Cuando el enfermo se encuentra en status asmático, la administración de antibióticos, y sobre todo de terramicina, debe realizarse de modo sistemático, asociando o no varios de ellos, al tiempo que se estudian los factores responsables del mantenimiento del status, y se les combate con las medidas apropiadas. La experiencia obtenida en gran

número de casos, en el Servicio de Alergia de la Clínica del Prof. Jiménez Díaz, empleando la terramicina sobre las bases antes expuestas, no deja lugar a dudas acerca de su enorme utilidad.

En la *tuberculosis pulmonar* ha sido empleada por algunos autores en combinación con la estreptomina. La acción de la oxitetraclina sobre el bacilo de Koch es muy escasa, pero cuando se da con la estreptomina, evita, lo mismo que el PAS, el desarrollo de razas estreptomycinresistentes (TEMPEL, MILLER, TUCKER, ROTHSTEIN, D'ESORO y otros). En 66 enfermos a los que se administró terramicina a dosis altas (5 gr. diarios) y estreptomina (2 gr. cada tres días) durante 120 días, 51 tenían baciloscopia negativa al final del tratamiento, y ninguno de los 15 restantes, que continuaban teniendo bacilos en los esputos, presentaban razas resistentes (MILLER). TUCKER observó resultados similares con la asociación de estreptomina-terramicina a dosis altas. Más recientemente, ROTHSTEIN y JOHNSON han conseguido en 81 enfermos iguales resultados con dosis más bajas de terramicina (1 g. diario), con lo que los síntomas desagradables producidos por ella fueron prácticamente insignificantes, desde luego menores que los ocasionados por la ingestión de PAS. Por todos estos motivos, se recomienda actualmente asociar la terramicina a la estreptomina en los enfermos tuberculosos, cuando el PAS no se tolere, o cuando se hayan desarrollado razas de bacilo de Koch resistentes al PAS y a la isoniazida. Es posible que también resulte beneficiosa la asociación hidracida del ácido isonicotínico-terramicina, pero no existe aún experiencia sobre ello.

ENDOCARDITIS.

La terramicina, al igual que los restantes antibióticos de amplio espectro, se ha utilizado con éxito en algunos casos de endocarditis, en los que la penicilina y la estreptomina no consiguieron ninguna mejoría. Así ocurrió por ejemplo en un caso de ZECCA y cols., producido por el estreptococo viridans, en el cual se administraron 2 gr. diarios de terramicina más 2 gr. diarios de cloramfenicol durante cinco semanas, seguidos de 1 g. diario de ambos antibióticos durante dos semanas más. GERACI en nueve casos empleó con muy buenos resultados la terramicina, sola o combinada con la estreptomina, y FRIEDBERG ha comunicado un caso producido por el enterococo, en el que sólo se logró la curación con la asociación de terramicina, aureomicina, cloramfenicol, penicilina, estreptomina y gantrisona (después de haber fracasado todos estos antibióticos cuando se utilizaron por separado). Sin embargo, por regla general se consiguen resultados más constantes y menor número de recaídas con la penicilina a dosis elevadas, motivo por el que siempre es de aconsejar comenzar el tratamiento con este antibiótico. GERACI cree indicado el uso de la terramicina en las endocarditis en los casos siguientes: 1.°, si el germen responsable es muy sensible a la terramicina y poco a otros antibióticos; 2.°, si con otros antibióticos se producen reacciones alérgicas; 3.°, si el germen es resistente, pero en las pruebas bacterianas se demuestra la existencia de un sinergismo entre la terramicina y otros antibióticos; y 4.°, en los casos producidos por gérmenes Gram negativos, en los que cree recomendable la asociación terramicina-estreptomina.

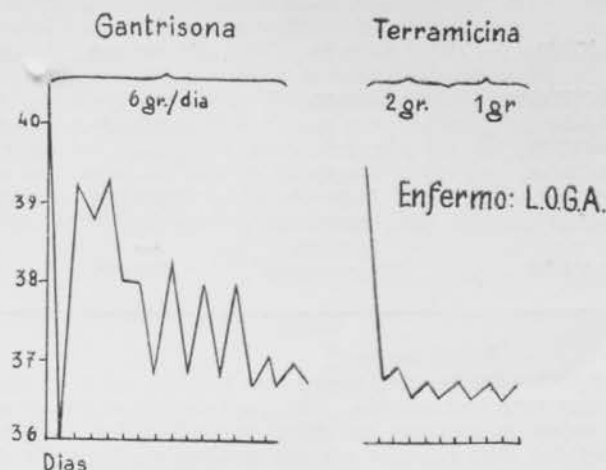
INFECCIONES URINARIAS.

Como ya dijimos anteriormente, la terramicina se elimina por la orina en concentraciones elevadas, lo cual la hace de extraordinaria utilidad en el tratamiento de las infecciones urinarias, máxime si tenemos en cuenta que la mayor parte son debidas a gérmenes que, como el colibacilo, enterococo, aerobacter aerógenos y otros, son muy sensibles a este antibiótico. En algunos casos puede tratarse de gérmenes sensibles a la penicilina, pero ante la frecuencia con que estas enfermedades cambian de un momento a otro su agente productor, es preferible siempre emplear antibióticos de amplio espectro, especialmente la oxitetraciclina. Con frecuencia mucho menor se aíslan de la orina el *Proteus* o la *Pseudomonas aeruginosa*, y entonces la terramicina suele ser de menos utilidad, por ser dichos gérmenes poco sensibles a ella. Algunos autores, no obstante (Kass), han aislado de estos enfermos razas de *pseudomonas aeruginosa* que sólo eran sensibles en su totalidad a la terramicina. De todos modos, se recomienda en estos casos la asociación de terramicina con polimixina B, vigilando repetidamente la orina por la acción nefrotóxica de esta última. En general, suele ser útil realizar tratamientos combinados sucesivos o simultáneamente con diversos antibióticos (terramicina, aureomicina, cloromicetina, etc.), según recomiendan EISENBERG y cols., ante la frecuencia con que la flora responsable es mixta y de sensibilidad variable a los antibióticos. Es preciso tener en cuenta que los antibióticos sólo actúan sobre el germen y que, por tanto, su empleo no evita nunca que el clínico tenga que estudiar los factores locales de las vías urinarias y los posibles focos situados a distancia, que pueden ser la causa de la cronicidad de la infección urinaria. Por otra parte, una vez esterilizada la orina, debe vigilarse durante algún tiempo la posibilidad de nuevas infecciones realizando cultivos de la misma con cierta frecuencia, ya que muchas veces estas enfermedades cursan con escasa o casi nula sintomatología.

En el caso siguiente, un cuadro agudo de infección urinaria cedió con sulfamidas (Gantrisona), pero recidivó a los pocos días de quedar aparentemente bien. Un tratamiento con terramicina logró en mucho menos tiempo la curación completa:

L. O. G., varón, de 52 años. En abril de 1954, un día se sintió mal: tuvo un escalofrío intensísimo, seguido de fiebre de 40,5°, con fuerte cefalea y postración. Pasó así la noche, y a la mañana siguiente estaba sin fiebre; pero por la tarde se repitió el acceso febril, persistiendo desde entonces entre los 38,5-39°, al tiempo que notaba polaquiuria y disuria. En la exploración no se encontraba nada anormal en tórax y abdomen. Pulso a 110 por minuto y tensión arterial de 13,5/9,5. En la sangre tenía 4.350.000 hematíes, con 80 de velocidad a la primera hora, y 8.600 leucocitos, 68 neutrófilos, 8 cayados, 0 eosinófilos, 1 basófilo, 10 linfocitos y 7 monocitos. La orina presentaba intensa piuria con 1g./litro de albúmina; crecieron abundantísimas colonias de colibacilos. Comenzó a tomar Gantrisona (7 gr./día), con lo que la fiebre comenzó a disminuir; pero al tercer día de tratamiento notó el testículo izquierdo hinchado y doloroso, comprobándose en la exploración la existencia de una orquitis. El tacto rectal demostró una próstata de caracteres normales. Se tomó orina para inoculación al cobaya (que dió resultado negativo mes y medio más tarde), y se continuó con Gantrisona, quedando bien al cabo de 10 días de emprendido el tratamiento. Continuó tomándola cuatro días más, al cabo de los cuales fué

dado de alta. A los 20 días se repitió el cuadro, esta vez con 0,5 g. de albúmina en la orina, abundante piuria y resultado similar al anterior en el cultivo. En vista de ello se comenzó tratamiento con terramicina, 2 gr. diarios durante ocho días, y después 1 g. diario durante 10 días (véase gráfica 7). Al día siguiente no tenía mo-



Gráfica 7.—Enfermo L. O. G. A. Infección urinaria por colibacilos. Recidiva después de tratamiento con sulfamidas. Curación con terramicina.

lestias urinarias y sólo persistía una ligera febrícula. A las 48 horas estaba apirético. El testículo izquierdo, que había vuelto a aumentar de tamaño, con dolor, quedó al final del tratamiento indoloro y de tamaño ligeramente superior a lo normal, y el cultivo se hizo negativo, persistiendo así después de año y medio, en que continúa perfectamente. Las pielografías descendentes realizadas antes de darle de alta fueron completamente normales.

La administración de terramicina logra también con frecuencia resultados sorprendentes en enfermos en los que la infección urinaria ha ascendido, originando una pielonefritis. Ejemplo de ello son los dos casos siguientes:

L. G. M., enferma de ocho años. Ingresó el 3-XI-1953. Hace cuatro años comenzó a tener anginas frecuentes con fiebre alta. En una de ellas la madre notó que las orinas eran de color café oscuro, con mucho sedimento, cosa que se repitió en todos los episodios de amigdalitis, hasta que fué amigdalectomizada hace dos años, quedando bien. A los cinco meses la madre volvió a notar la orina con los caracteres antes señalados, especialmente algunos días, en los que tenía fiebre de 38-39°. Oliguria. Desde entonces se halla sometida a reposo, penicilina, papaverina y régimen, a pesar de lo cual continúa igual. Antecedentes personales: escarlatina ocho meses antes de comenzar con las amigdalitis. Enuresis nocturna. En la exploración, buen estado de nutrición, sin alteraciones en el desarrollo, con facies pálido-terrosa, pero sin edemas. Tórax y abdomen normales. Tensión arterial, 10/6. En la sangre, 4.260.000 hematíes, con 9,25 de índice de Katz. 14.200 leucocitos, 76 neutrófilos, 11 cayados, 0 eosinófilos, 0 basófilos, 7 linfocitos y 6 monocitos. Los datos proporcionados por los análisis de orina pueden seguirse en el cuadro I; a su ingreso tenía 0,70 g. albúmina, y en el cultivo crecieron 100 colonias de colibacilo por asa sembrada y 300 de enterococo. No se vieron bacilos de Koch. La función renal (Van Slyke) era normal, con 0,24 g. de urea en sangre. Exploración urológica (Servicio del Prof. Cifuentes) y pielografías descendentes normales. No tenía espina bífida. Ante estos resultados se comienza a administrarle cloromicetina, 1 g. diario durante una semana, y después Gantrisona (6 gr. diarios durante 15 días). Este tratamiento se repite todos los meses, con los que la enferma mejora, no tiene fiebre y el cultivo de orina se hace negativo

CUADRO I (Enf. L. G. M.)

	Albúmina (g./l.)	SEDIMENTO (ADDIS)				Cultivo
		Leucocitos	Hematies	C. hialinos	Cil. granulados	
13-XI-55	0,70	10.500.000	69.300.000	105.000	210.000	Colibacilos, Enterococos.
7-XII-53	0,50	—	—	—	—	Estéril.
12-I-54	1 g.	4.380.000	40.880.000	36.500	No contiene.	Estéril.
30-III-54	0,50	—	—	—	—	Colibacilos.
26-IV-54	0,60	—	—	—	—	Estéril.
20-X-54	Indicios	7.800.000	58.500.000	390.000	No contiene.	Estéril.
18-I-55	Ligerísimos indicios.	—	—	—	—	Estéril.
3-VI-55	No contiene.	280.000	8.400.000	No contiene.	No contiene.	Estéril.

(véase cuadro I). Tres meses más tarde, a pesar de continuar este tratamiento, vuelve a tener febrícula, y en la orina se cultivan de nuevo los colibacilos en gran cantidad (300 colonias por asa sembrada). En vista de esta recaída se suspende el tratamiento anterior y se le administra terramicina, 1 g. diario durante 15 días todos los meses. A los dos días las décimas desaparecen y los cultivos realizados desde entonces han sido siempre negativos. No ha vuelto a tener hematurias. En el último análisis realizado en 18-I-55 no hay albúmina y el sedimento es casi normal.

M. G. B., varón, 16 años. Ingresó el 7-X-55. Hace 20 días, al levantarse por la mañana, notó malestar, y poco después comenzó a tener epistaxis repetidas y a hincharse el vientre. Días después notó edemas faciales y maleolares, y desde hace tres días, orinas oscuras y rojizas, en cantidad normal. No se ha puesto el termómetro, pero no cree haber tenido fiebre. Ha tenido amigdalitis agudas con cierta frecuencia, la última hace tres meses. En la exploración, retraso no muy intenso en el desarrollo somático y sexual. A pesar de su edad, no presenta vello pubiano ni axilar. Ligero edema palpebral. Facies pálida. Tórax normal a la exploración. Tensión arterial, 13,5/10. 90 pulsaciones por minuto. En el abdomen, edema de pared, con ascitis discreta. Edema en ambos miembros inferiores y en región lumbar y escroto. En el examen de fondo de ojo, nada

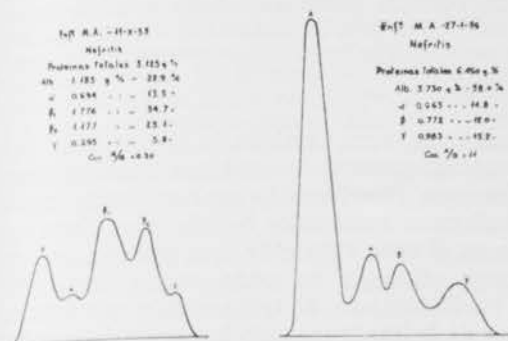
anormal, excepto ligera dilatación venosa. En la exploración otorrinolaringológica no se descubre foco alguno. La sangre tenía 4.480.000 hematies, con 84 a la primera hora de velocidad de sedimentación; 15.000 leucocitos, 74 neutrófilos, 6 cayados, 0 eosinófilos, 0 basófilos, 14 linfocitos y 6 monocitos. La orina tenía 2,5 gr. de albúmina, con intensa hematuria y densidad = 1010. La función renal era normal (Van Slyke), con 0,20 g. de urea en sangre, y el recuento del sedimento urinario en cámara (Addis) dió las siguientes cifras: Hematies, 7.290 millones; leucocitos, 720 millones; cilindros granulados, 990.000. En la siembra de la orina se cultivan aproximadamente 100 colonias de colibacilo por asa sembrada. En la radiografía de tórax, nada anormal, así como tampoco en las pielografías descendentes. Con un tratamiento a base de reposo absoluto, cardiotónicos y papaverina se normaliza la situación circulatoria, bajando la tensión a 11/8 y las pulsaciones a 60-70 por minuto. El 5-XI-55 se comienza a administrarle terramicina (1 g. diario), continuándolo sin interrupción hasta el 10-I-56 (66 gr. en total). Desde los primeros días de tratamiento la febrícula que presentaba a su ingreso desaparece. Poco a poco va mejorando, disminuyendo los edemas y simultáneamente las alteraciones encontradas en los análisis de sangre y orina van aminorando (véase cuadro II). En febrero pide el alta por encontrarse muy bien, sin edemas ni ascitis y con los datos de orina y sangre casi normales.

CUADRO II (Enf. M. A. B.)

Fechas:	11-X-55	7-XI-55	16-XI-55	15-XII-55	27-I-56	11-II-56	I-V-56
<i>Orina:</i>							
Alb. (g./l.)	3	4	1	Lig. indicios.	0,70	Indicios.	Indicios.
Hematies	7.290.000.000	46.100.000	19.600.000	32.000.000	30.000.000	1.100.000	740.000
Leucocitos	720.000.000	1.440.000	21.700.000	19.200.000	2.000.000	700.000	370.000
C. hial.	—	—	385.000	320.000	—	200.000	—
C. hia-gran.	—	—	308.000	70.400	44.000	—	—
C. granul.	990.000	—	77.000	32.000	—	—	—
Cultivo	Colibacilos.	Colibacilos.	Estéril.	Estéril.	Estéril.	Estéril.	Estéril.
<i>Sangre:</i>							
Ind. de Katz...	41	69,5	41,5	12,5	7	7	5
Leucocitos	12.000	15.000	13.000	7.100	6.500	5.400	6.500
Prot. total	5,125	—	—	—	6,450	—	—
Albúmina	1,183	—	—	—	3,730	—	—
Alfa-glob.	0,694	—	—	—	0,965	—	—
Beta-glob.	2,953	—	—	—	0,772	—	—
Gamma-glob.	0,295	—	—	—	0,983	—	—
Cociente A/G.	0,30	—	—	—	1,1	—	—

MENINGITIS Y OTRAS INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.

La elevada concentración que este antibiótico alcanza en el l. c. r. de los enfermos que padecen una inflamación de sus meninges, y su amplio espectro bacteriano, hace que sea el agente terapéutico de elección en las formas más graves de meningitis, en



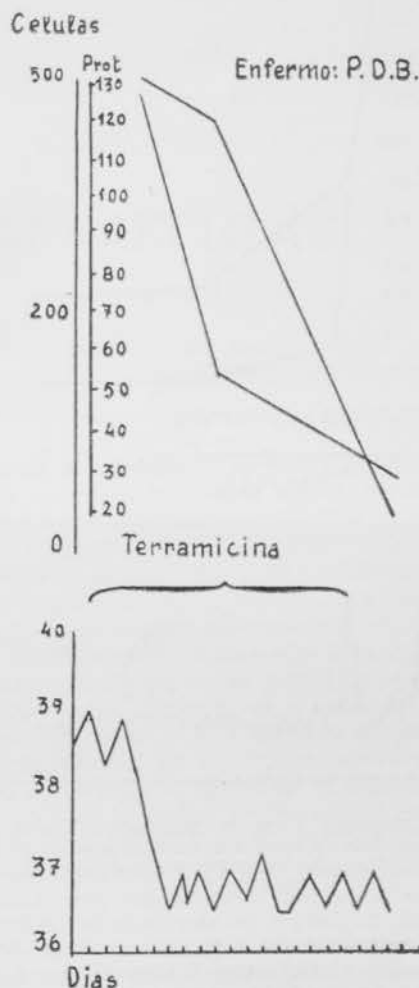
Espectro electroforético del suero correspondiente al enfermo del cuadro II.

las que otros antibióticos pueden proporcionar resultados más dudosos. Así, por ejemplo, en las meningitis producidas por el *Hemophilus influenzae* se recomienda como la terapéutica más eficaz, en vista de lo sensible que a ella es dicho germen (Hobby y colaboradores, Bliss y cols.). Entre los autores que han empleado la oxitetraciclina en estos enfermos podemos citar a MOLL y WARMINGTON, que trataron nueve casos con dosis de 100 mgr. por Kg. de peso y día por vía intravenosa, más sulfadiazina (200 miligramos por Kg. de peso y día intravenosa). El tratamiento se prolongó durante diez días, y todos ellos curaron. McCrumb y otros han obtenido resultados muy semejantes. Otros tipos de meningitis (meningocócica, estafilocócica, etc.) han respondido también de modo satisfactorio a la terramicina en manos de ARCHIBALD y RIFF, HOYNE y RIFF, HOYNE y MOLL, MOLL y WARMINGTON y otros. Los dos casos que exponemos a continuación presentaban una meningitis aguda de origen ótico, y curaron con la administración de terramicina. En ellos—como en general se recomienda para todos los casos—se comenzó el tratamiento por vía intravenosa, sin que fuera después necesario prolongarlo más por vía oral en uno de ellos.

P. D. B., varón de 23 años. Ingresó el 3-X-1953. Hace tres días, y durante un catarro, presentó intenso escalofrío, que se repitió dos días después con intensísimo dolor de cabeza, que le impedía todo movimiento. A las pocas horas comenzó a tener vómitos al tiempo que subía la fiebre y entraba en un estado de confusión mental, en el que ingresa en el Hospital. Entre los antecedentes hay que señalar dolores en el oído derecho en alguna ocasión y extracción de un tapón de cerumen de dicho lado, que le produjo mucho dolor, dos días antes de caer enfermo. Al día siguiente de la extracción expulsó algo de sangre y pus por el conducto auditivo externo. En la exploración presentaba un estado confusional, con aspecto de gravedad intensa. Midriasis isocórica, Kernig y Brudzinski positivos, con rigidez de nuca marcada. Hiperreflexia sin signos piramidales. Tórax y abdomen normales. Bradicardia de 65 pulsaciones por minuto y presión arterial de 12/8. En el fondo de ojo, edema incipiente de papila. Al realizar la punción lumbar sale l. c. r. francamente purulento a 60 cm. de presión, con 11.100/3 leucocitos, de los cuales el 82 por 100 son neutrófilos, 104 mg. de glucosa, 132 de pro-

teínas totales (albúmina, 90 mg., y globulinas, 42 mg.) y reacciones de globulinas fuertemente positivas. Oro coloidal de 1123453100. No se ven bacilos de Koch ni ningún otro tipo de gérmenes. En la sangre tenía 13.000 leucocitos con 25 de velocidad a la primera hora, 74 neutrófilos, 10 cayados, 0 eosinófilos, 0 basófilos, 12 linfocitos y 4 monocitos. La orina era normal.

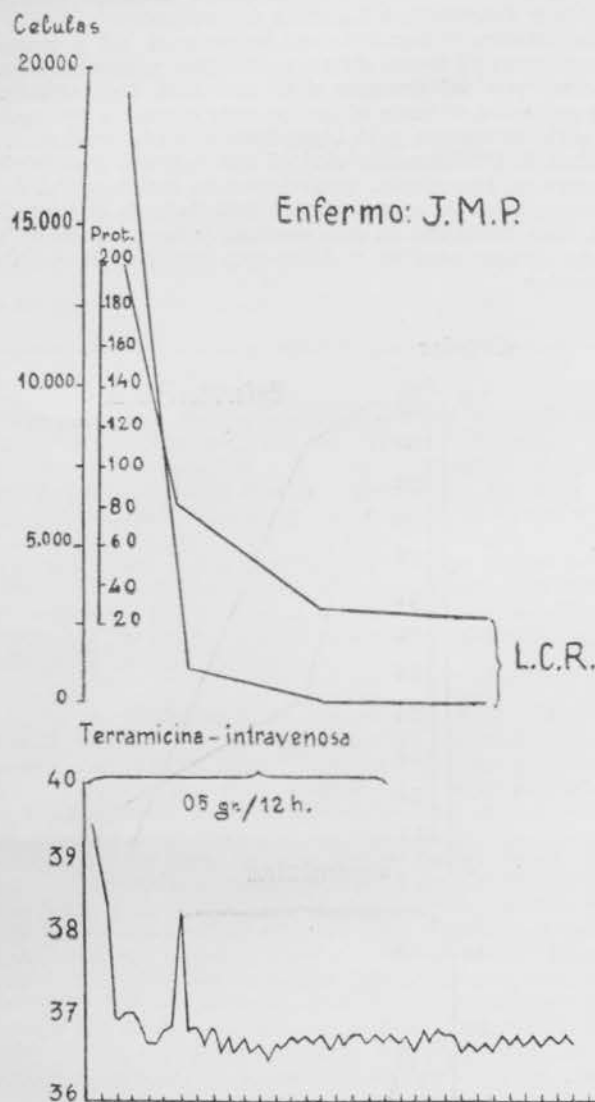
Se instaura tratamiento con terramicina, 0,5 g. intravenoso cada 12 horas, durante ocho días, y después 2 gr. diarios "per os" durante siete días más. La evolución que siguieron durante el tratamiento los datos del líquido cefalorraquídeo y la temperatura puede verse en la gráfica 8. Clínicamente mejoró con rapidez, y el 21 de octubre se encontraba perfectamente, sin fiebre ni dolor de cabeza. Al mes de haber sido dado de alta continúa bien, haciendo su vida normal, y los análisis de líquido cefalorraquídeo y de sangre son completamente normales.



Gráfica 8.—Enfermo P. D. B. Meningitis aguda de origen ótico. Tratamiento: 0,5 g./12 h. intravenoso de terramicina durante ocho días. Después, 2 g./24 h. "per os" durante siete días más. Curación. (Gráfica de temperatura y datos del líquido cefalorraquídeo.)

J. M. P., varón de 35 años. 2-VII-1953.—Hace dos días se despertó de madrugada con dolor y supuración en el oído derecho y fiebre alta. Tenía vómitos, y al intentar levantarse, se mareó. A las pocas horas el dolor se generalizó por toda la cabeza y no podía tomar nada, porque lo devolvía. Ayer tarde comenzó a tener rigidez de nuca y bruscamente perdió el conocimiento, con palidez, sudoración, frialdad de las extremidades y agitación motora, recuperándolo a los 45 minutos. Hoy por la mañana se ha repetido este accidente. Continúa con fiebre muy alta, está muy intranquilo e incoherente y a ratos da gritos muy fuertes. En la exploración a su ingreso, se trataba de un enfermo agitado, con sudo-

ración profusa, febril, que manifestaba intensa rigidez de nuca y signos de Kernig y Brudzinski muy positivos. Boca seca, con abundantes fuliginosidades, nada anormal en tórax y abdomen. Tensión arterial, 10/5,5, 130 pulsaciones. En la sangre, 10.000 leucocitos, 50 de ve-



Gráfica 9.—Enfermo J. M. P. Meningitis aguda de origen ótico. Tratamiento: 0,5 g./12 h. intravenoso de terramicina. Curación. (Gráfica de temperatura y datos del líquido cefalorraquídeo.)

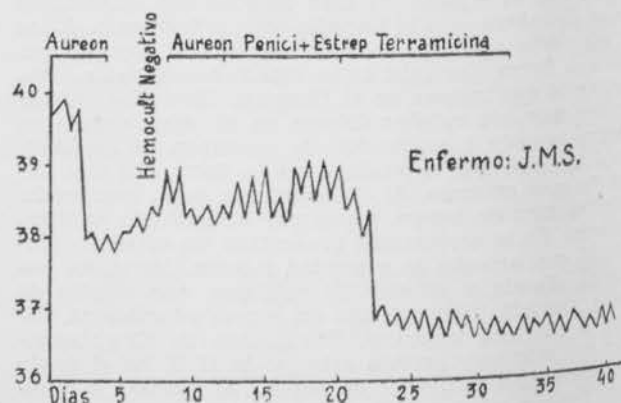
locidad de sedimentación a la primera hora, 80 neutrófilos, 5 cayados, 15 linfocitos, 0 eosinófilos y 8 basófilos. Por el estado del enfermo no es posible realizar punción lumbar. Se comienza tratamiento de urgencia con terramicina, 0,5 g. intravenoso cada 12 horas, veritol, suero salino y glucosado, y luminal. Al día siguiente se realiza la punción lumbar, dando salida a un líquido purulento, a 60 cm. de presión, con 19.100/3 células, de las cuales el 90 por 100 son polinucleares neutrófilos, y reacciones de globulinas fuertemente positivas. Proteínas totales, 200 mgr. Oro coloidal, 1223455430. El Wassermann, negativo hasta con 1 c. c. de l. c. r. En la siembra del líquido se cultivan, aproximadamente, 8 colonias por asa sembrada de estreptococo viridans. Al siguiente día mejora el estado general, y contesta a las preguntas. La exploración otorrinolaringológica comprueba la existencia de una otitis media aguda supurada. Persiste la cefalea y la rigidez de nuca, aunque mucho menor que al comienzo. Un nuevo líquido da las cifras siguientes: 1.120 células, de las cuales el 85 por 100 son neutrófilos. Reacciones de globulinas de dos cruces, 80 mgr. de proteínas totales. Oro coloidal de

1234442110. La siembra es estéril. El fondo de ojo presenta un ligero edema de papila en fase de regresión.

En los días siguientes se acentúa la mejoría; sólo queda ligera cefalea frontal, y los datos del líquido y la temperatura pueden seguirse en la gráfica 9. El día 20 de julio se suspende el tratamiento, y el enfermo se encuentra completamente bien. Después de ocho días sin tratamiento ninguno, se repite el análisis del l. c. r., encontrándose 5/3 células (en su totalidad linfocitos), con reacciones de globulinas ligeramente positivas (más-menos), 24 mgr. de proteínas totales y curva de oro coloidal de 1111000000. El análisis de sangre es completamente normal. Vuelve a los cuatro meses, y sigue perfectamente.

Puede ensayarse también la terramicina en otros procesos infecciosos del sistema nervioso (encefalitis, abscesos, etc.), con lo cual se consiguen en muchos enfermos resultados beneficiosos. Buen ejemplo de ello es el caso siguiente, que padecía una encefalitis cuya etiología no pudo averiguarse, pero que cedió perfectamente al tratamiento con terramicina después de haber fracasado la aureomicina y la combinación penicilina-estreptomina.

J. M. S., varón de 12 años. 13-VII-1952.—A los siete años, nefritis aguda, que curó con un tratamiento. Desde entonces no ha vuelto a vigilarse la orina. Hace 15 días comenzó a tener edemas faciales y de extremidades, que cedieron con unas inyecciones, pero al día siguiente empezó a tener dolores intensos de cabeza y, en ocasiones, se le nublaba la vista. A la mañana siguiente el dolor continuaba; había perdido la vista, y por la tarde tuvo un ataque convulsivo, que comenzó por el brazo izquierdo y se generalizó después a todo el cuerpo, con pérdida de conocimiento. Catorce veces se repitieron estos ataques en las 24 horas siguientes, quedando después en un estado comatoso con agitación constante y fiebre de 39-40°. En este estado ingresó en un Hospital, donde le encontraron rigidez de nuca y muy positivos los signos de Kernig y Brudzinski y una tensión de 12/9. Comenzaron a tratarle con aureomicina (2 gr. diarios), más luminal e hidrato de cloral; pero en vista de que no mejoraba fué trasladado al Servicio del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ, donde, a su ingreso, se encontraron los siguientes datos: Nada anormal a la exploración de tórax y abdomen. T. A., 12,5/9, 39° de temperatura, 110 pulsaciones por minuto, rigidez de nuca y Kernig y Brudzinski positivos. Sangre: 4.000.000 de hematíes con velocidad a la primera hora de 38; 8.400 leucocitos, con 72 segmentados, 4 cayados, 4 monocitos, 16 linfocitos y 2 eosinófilos. L. c. r.: turbio y hemorrágico, con coágulo de fibrina, y por centrifugación sobrenada, líquido ligeramente hemolizado; 208/3 células, de las cuales, 75 por 100 son neutrófilos, 22 por 100 linfocitos y 3 por 100 células endoteliales; 61.500/3 hematíes. Reacciones de globulinas intensamente positivas; 100 mi-



Gráfica 10.—Enfermo J. M. S. Encefalitis de etiología desconocida. Curación con terramicina.

gramos de proteínas totales. Oro coloidal, 1223432210. Wassermann negativo hasta con 1 c. c. de líquido. Flora microbiana nula. Siembra estéril. Orina: indicios de albúmina, con 1.028 de densidad, y en el sedimento, cilindros hialinos, hialinogranulosos y granulosos. Numerosos hematies y algunos leucocitos. Aglutinaciones a Malta, Tifus y Paratífus A y B, negativas. Aglutinaciones a Proteus X 19, positivas al 1/40. Se continúa con el mismo tratamiento durante cuatro días, añadiéndole solamente suero glucosado hipertónico intravenoso cada cuatro horas. La fiebre baja a 38°, y el estado general se mantiene algo mejor. Después de suspenderle la aureomicina durante cuatro días se realiza hemocultivo, que resulta negativo. Se reanuda el tratamiento, y en vista de que continúa igual, se cambia la aureomicina por penicilina (1.600.000 unidades diarias) y estreptomomicina (1 g. diario), con el mismo resultado. A los ocho días se suspende la penicilina y estreptomomicina y se le da terramicina, 250 mgr. intravenosos cada 12 horas.

Al segundo día de tratamiento mejora considerablemente: pide y toma alimentos, que hasta entonces había que dárselos por sonda o por vía parenteral; reconoce a sus familiares, y recupera totalmente la vista, cosa que se había iniciado en los últimos días. Al tercer día de tratamiento con terramicina la fiebre desaparece, así como todos los signos de irritación meníngea, y a los seis días se encuentra muy bien, cambiándose el tratamiento por terramicina oral, 2 gr. diarios, que se continúan durante seis días más. Al final de este tiempo se encuentra completamente bien, y la exploración neurológica, así como los análisis de sangre y l. c. r., son normales. En la orina continúan encontrándose indicios de albúmina y algunos cilindros hialino-granulosos, expresión de la nefritis crónica que padece. Vuelve a los cuatro meses de haber sido dado de alta, encontrándose completamente bien (véase gráfica 10).

(Continuará en el próximo número.)

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Cloropromazina en la porfiria.—MELBY, STREET y WATSON (*J. Am. Med. Ass.*, 162, 174, 1956) han administrado cloropromazina por vía oral a la dosis de 25 mg. tres o cuatro veces al día a nueve casos de porfiria aguda intermitente con dolor y otros síntomas neurológicos importantes. Dicha dosificación bastó para dominar los síntomas en la mayoría de los casos, aunque no hizo retroceder las parálisis establecidas. En tres enfermos una dosis única de 100 mg. se siguió de la remisión clínica completa. El primer efecto fué una desaparición de los síntomas nerviosos, incluyendo el dolor, mejoría que no estaba relacionada con alteraciones significativas en la eliminación de porfirina o porfobilinógeno durante el período de estudio. Al parecer, la droga interrumpe un círculo vicioso, después de lo cual el enfermo es capaz de llegar a la remisión espontánea. A su juicio la cloropromazina es el remedio más uniformemente eficaz para las manifestaciones dolorosas y nerviosas de la porfiria.

Empleo clínico de novobiocín.—PEARSON y colaboradores (*A. M. A. Arch. Int. Med.*, 98, 273, 1956) utilizan el novobiocín en 75 enfermos con diferentes infecciones a la dosis de 2 g. diarios por vía oral. La respuesta a las infecciones por el estafilococo dorado fué generalmente buena, excepto en los casos en los que las alteraciones tisulares crónicas predisponían a una infección continuada. También se apreció mejoría en los enfermos con infecciones neumocócicas y beta-estreptocócicas, pero la respuesta no fué tan rápida y la supresión de los gérmenes tan uniforme como cuando se emplea la penicilina. No han observado efectos favorables en enfermos con infecciones originadas por enterococos, proteus o en enfermos con actinomicosis o absceso de pulmón. Se apreciaron reacciones desfavorables en el 18,7 por 100 de los enfermos: Erupciones cutáneas en 12, eosinofilia en 5, leucopenia en 2 e ictericia en 1. En 8 de estos enfermos a los que se administró un segundo curso de novobiocín, reaparecieron los signos y síntomas tóxicos en 5 de ellos. Además, aparecie-

ron razas de estafilococos resistentes al novobiocín en 4 enfermos que fueron tratados durante tres o más meses.

Efectos de la aspirina en la úlcera péptica.—La bibliografía sobre el problema de la relación entre úlcera péptica y aspirina muestra cierto desacuerdo entre los diferentes trabajos. BROWN y MITCHELL (*Gastroenterology*, 31, 198, 1956) refieren que de los enfermos ingresados en el Freedmen's Hospital con hemorragia masiva por enfermedad ulcerosa, el 72 por 100 siguió significativamente a la ingestión de compuestos salicílicos; como punto de comparación, la hemorragia fué consecutiva a la ingestión de bebidas alcohólicas en el 15,2 por 100 de los casos de hemorragia masiva. En 9 casos de perforación, este fenómeno se produjo después de la ingestión de salicilatos, alcohol o ambos productos. Subrayan que otros enfermos que venían siendo sometidos a un régimen de tratamiento médico por su úlcera y que continuaban con los dolores, éstos desaparecieron por completo al suprimir la ingestión de los compuestos salicílicos. Añaden que la ingestión de dichos productos y de alcohol puede seguirse de una reactivación ulcerosa, dependiente de condiciones locales en el momento de la ingestión. El empleo previo de salicílicos sin efectos desfavorables no supone una garantía contra la actividad erosiva en el sitio de la úlcera. Indican la posibilidad de un factor racial, ya que todos sus enfermos pertenecían a la raza negra. Terminan manifestando que debe demostrarse el tratamiento quirúrgico por hemorragias repetidas en aquellos enfermos en los que tales fenómenos siguen a la ingestión de compuestos salicílicos y de alcohol.

Reacciones graves al PAS.—Son ya numerosas y bien conocidas las reacciones de hipersensibilidad o tóxicas que se presentan después de la administración continuada de PAS en el tratamiento de los procesos tuberculosos, y recientemente ALT y SPEN-