

## REVISIONES TERAPEUTICAS

## LA TERRAMICINA EN LA CLINICA MEDICA

J. PERIANES y A. ORTEGA NÚÑEZ.

Clínica Médica Universitaria del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ.

(Conclusión.)

## INFECCIONES Y PROCESOS PARASITARIOS DEL APARATO DIGESTIVO.

En gran parte de las infecciones del tracto gastrointestinal la terramicina es el antibiótico de elección, especialmente en *la disentería bacilar*, en la cual se han comunicado resultados inmejorables. DOWLING y cols., por ejemplo, en seis niños con infección por *Shigella paradyenteriae*, observaron la desaparición de la diarrea en las primeras 48 horas de tratamiento, administrando una dosis inicial de 25 mg./Kg. de peso, seguida de 42 mg./Kg. de peso diarios en seis dosis fraccionadas. SAYER y cols., en dos casos producidos por bacilos de Flexner tipos 2 y 3, respectivamente, obtuvieron buenos resultados en las primeras 72 horas, y CALDWELL consiguió respuestas semejantes en varios casos. La mayor experiencia hasta la fecha en esta enfermedad es la comunicada por GARFINKEL, quien trató 1.408 casos en prisioneros coreanos con diversas medicaciones. Después de siete días de tratamiento, los cultivos seguían siendo positivos en el 29 por 100 de los casos no tratados con antibióticos, en el 25 por 100 de los tratados con sulfadiazina, en el 12 por 100 de los tratados con polimixina B y en el 1 por 100 de los tratados con cloramfenicol o con aureomicina. En contraste con estos resultados, ninguno de los tratados con terramicina presentaba al cabo de este tiempo cultivo positivo, por lo que concluye que es éste el antibiótico más eficaz, a la dosis de 4 gr. diarios en tomas parciales cada ocho horas. Con dosis más bajas (de 1 g. diario), la enferma que exponemos a continuación, afecta de una forma crónica de disentería por el B. de Flexner, quedó completamente bien después de diez días de tratamiento:

T. L. L., enferma de 33 años. 16-XI-1955.—Desde hace ocho años febrícula, y desde hace cinco, diarreas, unas veces con ligeros retortijones, otras con dolores fuertes que comienzan en fosas iliacas y se corren después por todo el vientre. Las diarreas son en número de 3-4 deposiciones diarias, preferentemente diurnas, semiliquidas y con abundante moco, pero sin sangre. Reflejo gástrico y deposición matinal imperiosa. En ocasiones, las diarreas alternan con fases de estreñimiento que duran 5-6 días. Ha adelgazado unos 7 kg. de peso desde el comienzo de su enfermedad. La febrícula persiste. Ha sido tratada con estreptomicina e hidrazida, sin encontrar mejoría. Menstruación escasa, con flujo abundante. En la exploración, dolor a la palpación en zona de Porges. El resto, normal: Sangre: 3.380.000 hemáticas,

con 69 por 100 de hemoglobina, y valor globular de 1,02. Ligera anisocitosis y anisocromemia, y algún policromatófilo. Velocidad de 20-52, con índice de 23; 7.450 leucocitos, 79 neutrófilos, 3 cayados, 0 eosinófilos, 0 basófilos, 9 linfocitos y 9 monocitos. Orina normal. Heces: pastosas, de color marrón claro, reacción ácida, con algunas gotas de grasa neutra y fibras musculares mal digeridas. La investigación de protozoos es negativa. Tuberculina positiva de 3 cruces al 1/10.000 (lectura a las 48 horas). Aglutinaciones positivas para B. de Shiga al 1/40, para el B. de Flexner al 1/1280, para el B. de Strong al 1/40, y negativas para el B. de Hiss. En la exploración radiológica de intestino, nada anormal, con un ileon terminal en el que no existe ningún dato sospechoso de tuberculosis intestinal. Radiografía de tórax normal. Se le pone tratamiento con régimen blando, vitaminas del complejo B y terramicina, 1 g. diario. A los 10 días de comenzado, las deposiciones se normalizan, quedando reducidas a una por las mañanas de caracteres normales. La febrícula desaparece, así como también los dolores abdominales. Un nuevo análisis de sangre revela los siguientes datos: hemacias, 4.200.000, con valor globular de 0,97 y hemoglobina de 82 por 100. Velocidad, 12 en la primera hora y 30 en la segunda; 6.500 leucocitos, 53 neutrófilos, 1 cayado, 0 eosinófilos, 40 linfocitos y 6 monocitos. La volvemos a ver en enero del 56. Continúa completamente bien, y el análisis de sangre y de heces permanecen normales. Durante este tiempo ha continuado el tratamiento.

En *la amebiasis*, el empleo de los antibióticos es de gran utilidad, más que por su acción amebicida, por impedir el desarrollo de los parásitos al modificar la flora normal del intestino. La terramicina fué usada por vez primera en esta enfermedad por MOST y VAN ASSENDFELT, en 22 enfermos de formas crónicas, en los que pudo aislarse el parásito de las heces. A nueve, que pesaban menos de 34 Kg., se les dió una dosis diaria de 1 g., durante diez días, y a 13 que pesaban más, 2 gr. diarios durante el mismo tiempo. Por lo general, las heces se hicieron negativas al tercer día de tratamiento, y en todos menos en uno las deposiciones continuaron siendo negativas en cuanto al hallazgo de amebas, hasta 93 días después de suspendido el tratamiento. Observaciones similares han sido realizadas por TOBIE y colaboradores en 215 enfermos, por RUIZ SÁNCHEZ y colaboradores en seis enfermos y en 20 portadores, y recientemente por KILLOUGH y MAGILL en siete enfermos. A estos últimos se les administró una dosis inicial de 50 mgr. por Kg. de peso, seguida de 150 miligramos diarios por Kg. de peso durante tres días, y luego once días más a razón de 75 mgr. diarios por Kg. de peso. Las heces se negativizaron a los dos días en cuatro enfermos, igual que el producto de la rectoscopia, y a los 4-8 días en los otros tres. Es necesario señalar que un enfermo desarrolló un absceso hepático mientras estaba sometido al tratamiento con terramicina, y que en dos reaparecieron los parásitos en las heces después del tratamiento. Los autores opinan, sin poder asegurarlo, que ello pudo deberse a una reinfección. Resultados altamen-

te beneficiosos han sido obtenidos también por ELDSON y cols. en 49 enfermos, por McHARDY y FRYE en 18 y por MARTIN y cols. en 538 casos tratados en Corea con terramicina sola, o combinada con emetina, cloroquina y otros productos.

También se consiguen muy buenos resultados empleando la terramicina en las formas extraintestinales de la enfermedad, como por ejemplo refiere RAUL DE VELASCO en un caso de absceso hepático amebiano. En él, además de administrar diariamente 1,5 g. per os, se realizaron aspiraciones e instilaciones locales de terramicina (cinco dosis de 250 miligramos, cada una en 10 c. c. de suero fisiológico), con lo cual el cuadro clínico remitió, y al realizar una laparotomía se encontró una cicatriz en la superficie del hígado, sin hallar en ningún sitio el absceso.

Ultimamente ARMSTRONG ha ensayado los residuos de fermentación de la terramicina en 10 enfermos de amebiasis, con resultados excelentes en el 90 por 100. Probablemente estos resultados se deben a la pequeña cantidad del antibiótico existente en dichos residuos. Su utilidad solamente radicaría en el bajo precio del tratamiento.

También pueden combatirse con terramicina otros protozoos intestinales, como el *Balantidium coli* (FAIGUBAUM), la iodoamoeba butschlii, etc., así como también algunos vermes, especialmente los oxiuros. Sobre ellos puede actuar interfiriendo algún proceso vital del parásito, o privándole de ciertas sustancias fundamentales para su nutrición al alterar la flora normal del intestino. Experimentalmente, WELLS obtuvo magníficos resultados con la terramicina sobre el *Aspicularis tetraptera* del ratón, y en clínica humana, LOUGHLIN y cols. la utilizaron con éxito en la oxiuriasis de niños y adultos, hecho posteriormente confirmado por otros autores (GREENE, BUMBALO, OWINGS, BROWN, GUSTINA y otros). La dosis recomendada por BROWN y cols. es la siguiente: para los niños de 2-5 años, 100 mgr. cuatro veces al día durante dos días, seguido de 50 mgr. cuatro veces al día otros dos días y luego 50 mgr. diarios durante 14 días. Para los niños de 6-10 años, 250 mgr. cuatro veces al día durante dos días, después 250 miligramos dos veces al día otros dos días, y posteriormente 250 mgr. diarios durante 14 días. En los mayores de 14 años y en los adultos, 500 mgr. cuatro veces al día, dos días, seguidos de 250 mgr. cuatro veces al día otros dos días, y luego 250 mgr. durante 14 días más. El porcentaje de curaciones es muy cercano al 100 por 100, lo cual, unido a la comodidad de su empleo, y a no ser necesarias medidas más o menos molestas (purgantes, enemas, dietas especiales, etc.), hace de este antibiótico un valioso remedio para luchar contra la rebelde oxiuriasis.

En las *infecciones de las vías biliares*, la terramicina es el antibiótico más eficaz, ya que se elimina por la bilis en concentraciones elevadas, incluso en presencia de afectación hepática, según han demostrado BLAKY, ZASLOW, MERANZE y otros. Por este motivo, debe usarse en los enfermos de colecistitis aguda, en el pre y postoperatorio, y en los que padecen colecistitis crónicas, preferentemente en forma de choques intermitentes junto a las restantes medidas terapéuticas indicadas en esta enfermedad.

En la enferma siguiente, la terramicina consiguió la curación clínica, al tiempo que el cultivo de bilis se hizo negativo, continuando completamente bien después de once meses.

C. M. C., enferma de 38 años. 13-VI-1955.—Desde hace cinco años, dolor en hipocondrio derecho, continuo y de mediana intensidad, que se irradia a espalda y escápula derecha, con recrudescimientos accesoriales cada 15-20 días. Hace un año, como consecuencia de uno de estos accesos, tuvo ictericia durante unos días, con prurito, sin acolia pigmentaria en las heces. Desde entonces nota por las tardes destemplanza, que con frecuencia llega a 38°. Por las mañanas, náuseas y vómitos en ayunas, y después de las comidas, aumenta el dolor del hipocondrio. Anorexia y astenia. Ha perdido 6-7 kg. de peso. En la exploración se aprecia un signo de Murphy muy positivo. No se palpa el hígado ni el bazo. El resto, normal. Sangre: 4.400.000 hematies, con 16 de velocidad a la primera hora; 5.000 leucocitos, 45 neutrófilos, 7 cayados, 4 eosinófilos, 39 linfocitos y 5 monocitos. Orina normal. Hanger negativo; McLagan, 2,1, y Kunkel, 12,2. Radioscopia de tórax, normal. Colecistografía: se llena bien la vesícula, sin imágenes de cálculos. Con el Boyden se contrae poco. Por sondaje estéril se toma orina para cultivo, que resulta positivo: crecen innumerales colonias de *Estreptococo fecalis* y 4 de *Gafkya tetrágona* por asa sembrada. Se le manda que tome 1 gramo diario de terramicina durante seis días, y después, todas las semanas, dos días la misma cantidad. Al mismo tiempo espasmolíticos, colagogos y régimen. A los tres días las décimas desaparecen. Los dolores disminuyen, y a los 10 días queda completamente bien. Un mes más tarde se repite el cultivo de la bilis, resultando estéril. A los 11 meses continúa bien, sin haber tenido febrícula ni molestias de ninguna clase.

Igualmente es de utilidad extraordinaria en el tratamiento de las *colangitis*, agudas y crónicas (FRANKE), y en el de las *hepatitis*, en las cuales puede lograr la remisión del cuadro, incluso en las formas fulminantes, como han observado COLBERT y cols., y DUCCI y KATZ. Estos últimos trataron tres enfermos de hepatitis fulminante con terramicina y ACTH o cortisona, consiguiendo la curación en dos de ellos. Además, en ambos procesos, el tratamiento prolongado con terramicina puede evitar la evolución hacia la cirrosis, como veremos más adelante.

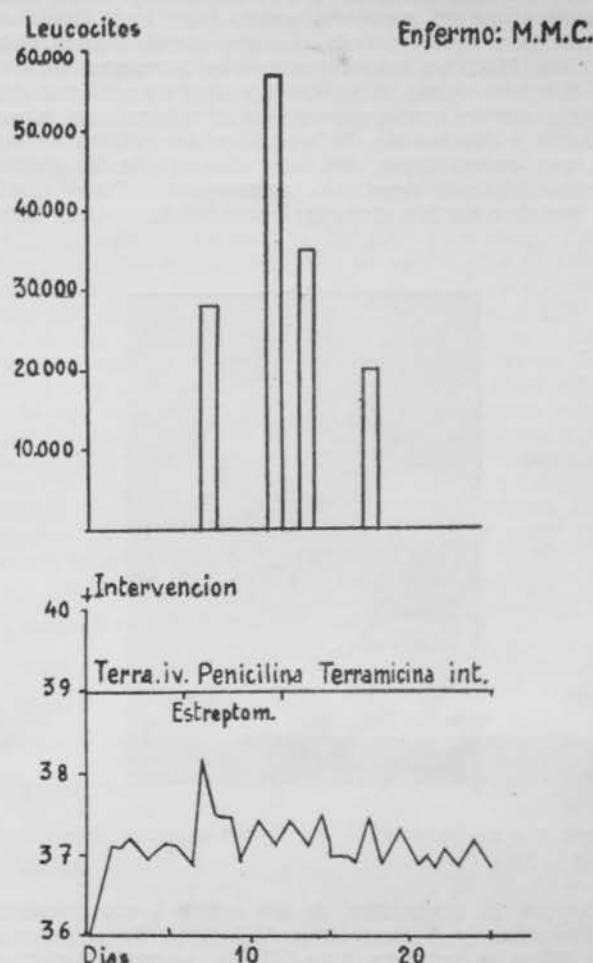
Gracias a la intensa acción ejercida por la oxitetracicina sobre la flora intestinal, constituye hoy este antibiótico el medio ideal para la *preparación preoperatoria de los enfermos que han de ser intervenidos sobre el tracto gastrointestinal*. Según Di CAPRIO y RANTZ, es superior a la aureomicina en este sentido, puesto que con 3 gr. diarios elimina la flora intestinal en sólo 48 horas. Ante la posibilidad de que existan en el intestino gérmenes terramicin-resistentes, recomiendan estos autores asociar la terramicina a la dihidroestreptomicina. ANLYAN y colaboradoras, PULSAKY, DEARING y NEEDHAN y otros han comunicado resultados similares empleando 0,5 g. cada seis horas. Por lo general, desaparecen todos los gérmenes de las heces, excepto el proteus y ciertas razas de pseudomonas, al tiempo que tiende a aumentar el número de levaduras. En algunos enfermos de DEARING persistió el *Estreptococo fecalis* y el *Aerobacter aerogenes*, desapareciendo desde el primer momento los clostridios, bacteroides y otros anaerobios. Ultimamente, POTTH y GALVESTONE han llamado la atención sobre el hecho de que el empleo de las tetraciclinas como antisépticos intestinales suprime la flora coliforme, pero en cambio aumenta el número de proteus, e incluso en algunos enfermos se desarrollan razas de estafilococos resistentes capaces de producir una enterotoxina responsable en algunos casos de un síndrome coleriforme. Por esta razón, prefieren el ftalil-sufotiazol, o mejor aún la neomicina.

También se obtienen resultados excelentes en los enfermos afectos de *peritonitis*, en los cuales se recomienda la vía intravenosa, por su enorme gravedad. PULASKY y cols., YEAGER y cols. y otros autores han observado resultados espectaculares en peritonitis por estreptococos, neumococos, etc. Como ejemplo podemos citar la experiencia de REISS en 68 casos de peritonitis empleando 1 g. intravenoso de terramicina cada 12 horas durante 2-4 días, y después 0,5 g. per os cada seis horas durante 8-10 días más. De 32 casos (afectos de peritonitis difusa), los resultados fueron inmejorables en 17, buenos en ocho, dudosos en uno y malos en seis. De cinco, con peritonitis apendicular, sólo uno requirió ser operado, y en cinco, de 18 con peritonitis localizada, la respuesta fué excelente, buena en 12 y dudosa en uno.

El enfermo siguiente se trataba de una endocarditis emboligena, que produjo un infarto masivo del bazo con rotura del mismo, originándose una peritonitis generalizada. El estado general, después de la intervención era francamente malo, y de los antibióticos empleados, sólo la terramicina consiguió bajar la fiebre y mejorarle notablemente. El estudio de este caso no es completo, pues el enfermo pidió el alta antes de hallarse totalmente restablecido. Sin embargo, cuando se marchó de la Clínica, estaba fuera de peligro:

M. M. C., varón de 52 años. 28-II-1956.—Desde hace cinco años molestias vagas en epigastrio y fosa iliaca izquierda. Hace dos días, dolor violento en costado izquierdo, de aparición repentina, que le impedia la respiración, y que ha ido cediendo poco a poco hasta quedar limitado a una molestia que se exacerbaba en las inspiraciones profundas. En la exploración, buen estado de nutrición, buena coloración de piel y mucosas, y en el corazón, soplo sistólico rudo y prolongado en foco mitral, con pulso ritmico a 72 y 12,5/7 de presión arterial. Pulmones, normales. Abdomen: dolor a la presión en fosa iliaca izquierda. No se palpan el hígado ni el bazo. En la radioscopia de tórax no hay nada anormal. Enema opaco, en el que no haya nada anormal. Radioscopia de estómago y tránsito intestinal totalmente normales. En el E. C. G., imagen sospechosa de infarto antiguo en aVL. En la rectoscopia, nada anormal, apreciándose al realizarla únicamente una pequeña fisura anal. Sangre: 3.760.000 hematies, con 0,90 de valor globular y 42 de velocidad de sedimentación a la primera hora, 72 a la segunda e índice de 39; 13.700 leucocitos, 65 neutrófilos, 6 cayados, 1 eosinófilo, 9 monocitos y 19 linfocitos. Wassermann y complementarias, negativo. Orina: ligeros indicios de albúmina, con D de 1.030, reacción ácida y sedimento normal. Heces: formadas, sin ningún dato anormal. Durante los primeros días de su estancia en la Clínica tiene algunas décimas, que poco a poco van ascendiendo hasta llegar a los 39-40°, el día 14-III-56. Ese día, por la noche, se despierta repentinamente con dolor intensísimo en hipochondrio izquierdo, defensa muscular y cuadro de shock, con tensión de 8/5. En la intervención, abierto el peritoneo, se aspira bastante contenido purulento contenido en la gran cavidad, y el bazo, recubierto en su cara superior por el delantal epiploico, se halla totalmente fragmentado y esfacelado, siendo extirpado sin siquiera tener que realizar ligadura del pedículo. Se encuentra en muy mal estado después de la intervención, y se comienza tratamiento con terramicina intravenosa (1 gramo cada seis horas), sueros fisiológico y glucosado, extractos hepáticos, vitaminas y tónicos circulatorios periféricos. La evolución de la temperatura y de los análisis de sangre puede seguirse en la gráfica 11. Continúa en mal estado general, aunque sólo con febrícula, y un nuevo recuento de leucocitos da la cifra de 48.000. Durante seis días, en los que no puede emplearse la terramicina (y se le da penicilina, 800.000 unidades y 1 g.

de estreptomicina diariamente), la fiebre se eleva, por lo que vuelve a emplearse la terramicina intravenosa a la misma dosis que anteriormente. Con ello, la fiebre desaparece (quedan sólo algún día unas décimas), mejora notablemente el estado general y las anomalías del análisis de sangre tienden a disminuir. El día 28 le aparece una fistula estercorácea, por la que drena escasa cantidad de heces. Como el enfermo se encuentra cada vez mejor, el 14 de abril pide el alta para continuar el tratamiento en su domicilio.



Gráfica 11.—Enfermo M. M. C. Infarto esplénico. Peritonitis aguda. Tratamiento con terramicina. Mejoría. Se marcha del Servicio antes de estar completamente bien. Persiste la leucocitosis.

#### OTROS PROCESOS EN LOS QUE LA TERRAMICINA PUEDE SER DE UTILIDAD.

Además de las entidades citadas hasta aquí, en las cuales este antibiótico ejerce su efecto beneficioso combatiendo el agente etiológico, existen otros procesos en los cuales el empleo de la terramicina puede ser una medida complementaria de utilidad, al combatir las infecciones secundarias que en ellas pueden presentarse. En algunos de estos casos la infección puede ser uno de los factores etiológicos de la enfermedad, y su eliminación con la terramicina, al tiempo que se combaten otros factores de la constelación etiológica, puede contribuir a la curación del enfermo.

El primero de estos aspectos se da en las complicaciones bacterianas de enfermedades que, como la viruela, por ejemplo, no son sensibles directamente a la acción de la terramicina. Asimismo se ha empleado también en el tratamiento de los enfermos con *mucoviscidosis*, con objeto de mejorar la infec-

ción pulmonar, y en los de *colitis ulcerosa*, en los que disminuye el factor infección, contribuyendo al desencadenamiento de remisiones duraderas. Un buen ejemplo de esto puede ser el siguiente caso, en el que la terapéutica combinada de terramicina y ACTH logró, hasta la fecha, la recuperación del enfermo:

G. L., 36 años. 3-VIII-1955.—Hace cinco años, durante 15-20 días, presentó un cuadro de intensa diarrea (10-12 deposiciones diarias, con algo de sangre y moco). Estuvo así una semana, y con régimen y otros medicamentos que no recuerda, quedó bien. Pero desde entonces ha venido teniendo una deposición blanda todos los días. Hace un mes de nuevo se intensificó su cuadro diarréico hasta el punto que desde hace unos días tiene que estar continuamente en el retrete, con intenso tenesmo y eliminación de heces líquidas teñidas en sangre, que, en ocasiones, son muy abundantes. Ha perdido muchos kilos de peso. No tiene apetito. Tiene mucha sed y fiebre de 38°. Sangre: 3.200.000 hematies, 17.000

A. C. S., 32 años. 6-X-55.—Desde hace ocho años, diarreas muy intensas, en número de 11-12 deposiciones diarias, líquidas y amarillentas, fundamentalmente nocturnas, con profunda afectación del estado general. Hace tres años estuvo ingresada en el Hospital, saliendo de él bastante mejorada; pero hace dos meses volvió a tener diarreas, de iguales características que las veces anteriores. Por las noches la despiertan unos retortijones muy fuertes, con ruidos de tripas, teniendo que levantarse cada 2-3 horas para defecar. Las deposiciones, líquidas y amarillentas, tienen un olor muy fuerte, agrio, y contienen restos de alimentos sin digerir. Al final de la deposición expulsa algo de sangre. Hace cuatro años que no tiene el período. En la exploración, regular estado de nutrición, con coloración pálido-pajiza de la piel, que, además, es áspera, seca y con pérdida de la elasticidad. Lengua escrotal. Nada anormal a la exploración del tórax. Vientre prominente, con marcado timpanismos. Acropaquias en manos y pies. Desaparición del vello axilar y disminución del pubiano. Mamas atróficas. Sangre: 3.340.000 hematies, con 50 por 100 de hemoglo-



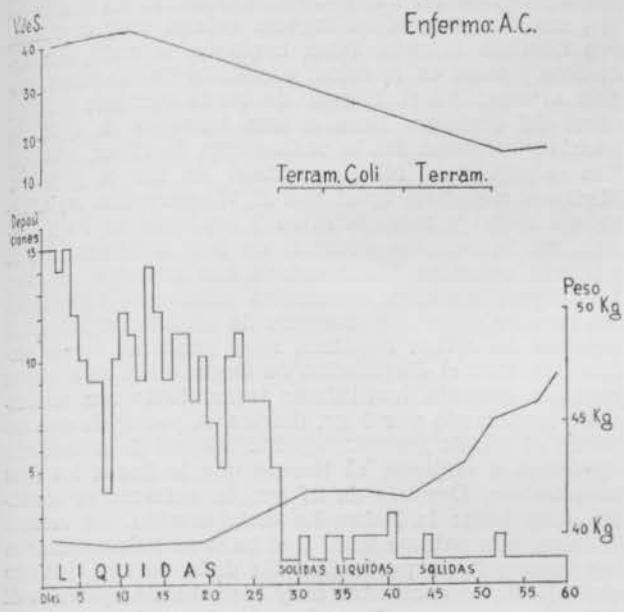
Figs. 1 y 2.—Enfermo G. L., Colitis ulcerosa. Imagen radiológica antes y después del tratamiento de ACTH y terramicina.

leucocitos, 70 neutrófilos, de los cuales 5 eran cayados, 25 linfocitos y 5 monocitos. Velocidad de sedimentación, 90 a la primera hora. Orina, normal. Aglutinaciones a gérmenes disentéricos, negativas. En la radiografía (véase fig. 1) se demostraba una desaparición de las haustras, con intensa y difusa ulceración de la mucosa del colon. Se inicia tratamiento con 25 mgr. diarios de ACTH intravenosos en gota a gota a suero fisiológico y 2 gr. diarios de terramicina oral. A los 4-5 días mejoró extraordinariamente, desapareciendo las diarreas al séptimo día, quedando con una o dos deposiciones blandas sin tenesmo ni fiebre. Se suspende entonces el ACTH y se continúa con terramicina, 0,5 g. diarios "per os" y posteriormente 750 mgr. los lunes, martes y miércoles de cada semana, al tiempo que se le administra continua un complejo vitamínico B. A los 15 días de comenzado el tratamiento la velocidad de sedimentación era de 11 a la primera hora y el recuento y fórmula, normales. Una nueva radiografía realizada al mes demuestra ligera mejoría, y en el mes de marzo del 56 se repite, observándose en ella (véase figura 2) una iniciación de haustras y casi desaparición del aspecto dentellado de la mucosa. En la actualidad está perfectamente, aunque continúa haciendo 1-2 deposiciones diarias, pastosas.

La enferma siguiente padecía una *enteritis espiriforme*, con agudizaciones a temporadas. En ella el tratamiento con terramicina logró una mejoría notable, seguramente al corregir la disbacteriosis intestinal.

bina (V. G. = 0,75), y 50 de velocidad de sedimentación a la primera hora; 6.250 leucocitos, con 45 neutrófilos, 28 cayados, 24 linfocitos y 3 monocitos. Orina: ligeros indicios de albúmina, con D = 1.015, y nada anormal en el sedimento. Heces acuosas, con muy escasa cantidad de materia fecal, regular cantidad de moco hialino dispuesto en grumos muy pequeños; frecuentes restos alimenticios (trozos de carne), reacción ácida y color ocre claro. En el examen microscópico, abundantes fibras musculares mal digeridas, frecuentes granos de almidón intracelulares y abundantes gotas de grasa neutra de grueso tamaño. La grasa total de las heces en las 24 horas era de 11,52 gr. En el jugo gástrico, aquilia histamin-resistente. Espectro electroforético del suero: 5.478 gr. por 100 de proteínas totales, con 3.066 de albúmina, 0,241 de alfa-1-globulina, 0,557 de alfa-2, 0,914 de beta y 0,146 de gamma-1 y 0,554 de gamma-2. Coiciente A/G., 1,2. Radiografía de tórax sin nada patológico. Tránsito intestinal: A las cuatro horas de ingerido el contraste, asas de ileon proximal distónicas, con zonas de espasmo y otras dilatadas. Con nueva papilla se observa yeyuno de calibre desigual con zonas de espasmo alternando con otras más dilatadas. Pliegues muy irregulares, con imagen en nevada en algunos tramos. Intestino grueso con abundante gas. Se comienza a tratarla con Ftalil-sulfatiazol, opio, extracto hepático y vitaminas del complejo B, con lo cual disminuye algo el número de deposiciones, pero sin variar sus características. En vista de ello, se realizan dos ciclos de administración de terramicina: uno de cinco días y otro de once, a razón de 0,5 g. diarios el primero y de 250 miligramos diarios el segundo. Entre ambos se le ad-

ministra un coli activo por la boca (véase gráfica 12). Simultáneamente se administra hierro y un preparado de hígado. Desde el primer dia de la ingestión de la terramicina el número de deposiciones desciende a 3 en las 24 horas, y luego a 1 ó 2, de aspecto y consistencia normales. Sólo cuando se suspende, para administrar el coli, vuelve a tener durante tres días deposiciones líquidas, que desaparecen otra vez con el segundo trata-



Gráfica 12.—Enferma A. C. S. Enteritis espruiforme. Número de deposiciones, peso de la enferma y velocidad de sedimentación durante el tratamiento con terramicina.

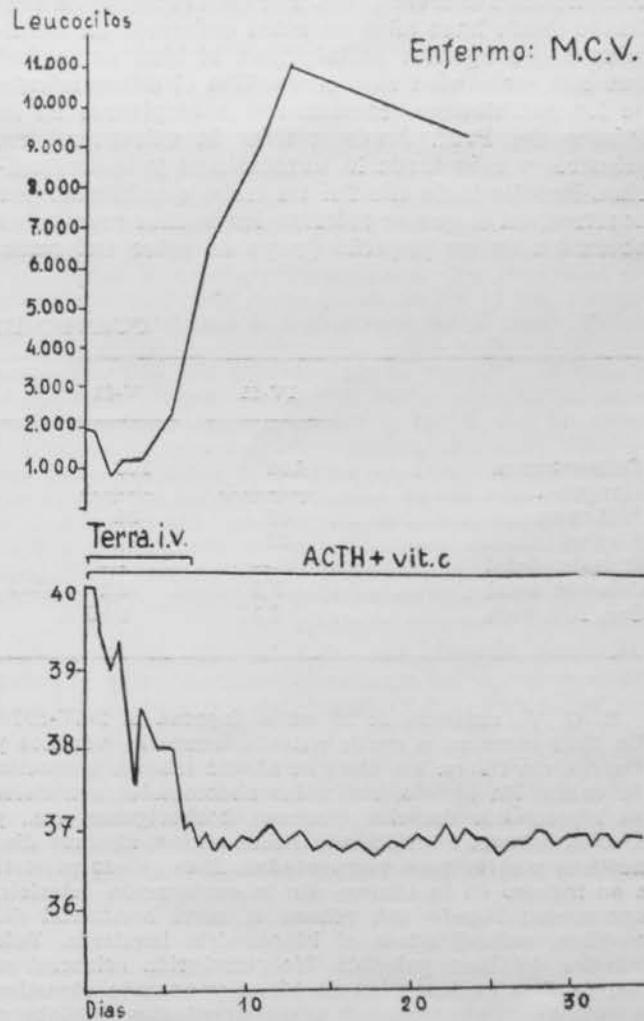
miento con terramicina. Simultáneamente el estado general mejora, aumenta de peso y la velocidad de sedimentación desciende, marchándose la enferma de la sala muy mejorada. Sólo persiste la anemia, que no se ha modificado durante todo el tratamiento. Las heces, aunque duras, continúan teniendo un contenido elevado de grasa (eliminación total de grasa en las 24 horas = 10,05 gramos).

Ultimamente se ha recomendado también la terramicina en el *síndrome postradiación*, ya que COULTER y col. han observado que los perros irradiados, tratados con terramicina, presentan una mortalidad inferior a los no tratados con dicho antibiótico.

También es muy recomendable su uso para combatir las infecciones secundarias implantadas en enfermos con hemopatías graves, como por ejemplo, *agranulocitosis*, *anemias aplásicas*, *leucemias agudas*, etc. El siguiente ejemplo muestra con toda claridad esto último:

M. C. V., enferma de 28 años. Ingresa el 15-VI-1955. Durante el mes de mayo último, y con motivo de una amigdalitis con fiebre alta y dolores articulares, fué tratada con supositorios de bismuto, sulfamidas, caftaspirina y después con penicilina, butazolidina y caftaspirina. A los tres días de comenzar a tomar caftaspirina le apareció un exantema puntiforme en ambas rodillas, de color rosado. Las máculas aumentaron después de diámetro, y se hicieron pruriginosas. En vista de que no cedia la fiebre, le trajeron con estreptomicina, cloromicetina y piramidón, y como la velocidad de sedimentación persistía elevada, añadieron salicilato y supositorios de irgapirina. A las pocas horas de tomar por vez primera el salicilato le apareció bruscamente un exantema de idénticas características al que presentaba en las rodillas, en la piel del tronco y extremidades, cuyos elementos, maculosos y rosados, contrastaban con la palidez de la piel de alrededor. Al mismo tiempo la fiebre

subió a 40° y aparecieron úlceras en los labios y orofaringe, de aspecto necrótico y de más de 1 cm. de diámetro. Desde entonces se encuentra muy decaída, con fiebre muy alta y 2.000 leucocitos, por lo que ingresa en la clínica. En la exploración, exantema generalizado maculoso que respeta únicamente los párpados y región perialbial. En las comisuras de los labios, úlceras de carácter necrótico, con evidente infección, que también se aprecian en paladar blando, úvula y pared posterior de la faringe. Lengua muy saburral, con algunas zonas descamadas. Adenopatías submaxilares grandes. En tórax, soplo sistólico de carácter funcional. Tensión arterial, 10/6. En el abdomen, nada anormal. Sangre: 2.850.000 hematies, con 55 de velocidad a la primera hora, y 2.000 leucocitos. Neutrófilos, 11 por 100; cayados, 2; linfocitos, 84, y monocitos, 3. Al día siguiente los leucocitos han bajado a 900, y la fórmula presenta 92 linfocitos, 3 cayados y sólo 5 polinucleares neutrófilos. En la médula ósea, hiperplasia de mielocitos y promielocitos, con abundantes mitosis. Células reticulares y rojas conservadas, con megacariocitos en número normal. En sangre periférica 250.000 plaquetas. Con el diagnóstico de agranulocitosis se administra ACTH intravenoso gota a gota, 25 gr. diarios en suero glucosado, más 500 mg. diarios de terramicina por la misma vía, y 500 mg. diarios de vitamina C. Se realizan diariamente recuentos de leucocitos; al séptimo día de tratamiento queda apirético, continuando subjetivamente cada vez mejor. Al mismo tiempo el exantema desaparece, las úlceras se cierran y el número de leucocitos va aumentando, siendo dado de alta el día 28 del mismo mes (13 días después de haber ingresado), con 9.500 leucocitos, 54 neutrófilos, 11 cayados, 6 eosinófilos, 5 monocitos, 24 linfocitos y un estado general muy bueno (véase gráfica 13).



Gráfica 13.—Enfermo M. C. V. Agranulocitosis. Tratamiento con terramicina y ACTH. Curación.

Por último, la terramicina puede ser de enorme utilidad en ciertos tipos de cirrosis hepática, según detallamos a continuación.

#### TRATAMIENTO DE LAS CIRROSIS HEPÁTICAS CON TERRAMICINA.

Ya hace 39 años, JIMÉNEZ DÍAZ hizo resaltar el papel de la infección en la génesis de las cirrosis hepáticas, punto de vista sostenido desde entonces también por otros autores. Sin embargo, el modo como la infección actúa no se ha esclarecido todavía. En algunos casos (cirrosis colestático-colangítica), el factor infeccioso es bien patente. En otros, como en la cirrosis de Hanot, existe una exaltación primaria del tejido conjuntivo y del retículo, seguramente por una infección que permanece desconocida. En los tipos de cirrosis que cursan con un cuadro de Banti, se suelen advertir en su evolución accidentes infecciosos, y en el estudio histológico se encuentran flebitis y periflebitis, con dilataciones fiebrectáticas en los espacios porta e interlobulillares. Finalmente, en otros tipos etiológicos, como en las cirrosis posthepatitis y en la misma cirrosis de Laennec, se advierten con frecuencia en la evolución clínica accidentes febres, flebitis intercurrentes, infección espontánea de los líquidos de ascitis e incluso en algunas ocasiones un cuadro séptico en las fases de agravación. La infección juega, pues, un papel en la progresión del proceso cirrótico, unas veces como factor etiológico, otra, en cambio, como complicación sobreañadida. Por esta razón se ha realizado desde hace años en estos enfermos un tratamiento con agentes antisépticos, si bien es verdad que con resultados mediocre. Con el advenimiento de los antibióticos, comenzaron a emplearse en la Clínica del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ la estreptomicina primero, y más tarde la aureomicina y la terramicina. Resultado de ello fué un trabajo publicado por nosotros, en el que se referían los buenos resultados obtenidos en un pequeño grupo de estos enfermos.

Desde entonces hemos tratado algunos casos más, por regla general con mejorías evidentes. A continuación exponemos las historias clínicas de todos ellos:

G. G. C., enferma de 29 años. Ingresa el 29-IX-51. En junio de 1949, metrorragias sin fiebre. Un mes después, ictericia intensa con fuerte prurito, astenia y anorexia progresivas. Poco después presentó un cuadro febril con diarreas. A su ingreso estaba muy deprimida, con ictericia intensa, fetor hepático, oliguria con pigmentos y sales en la orina, e indicios de albúmina. Presión arterial, 8,5/6. Hígado de borde cortante y liso, a nivel del ombligo. Bazo a tres traveses de dedo. No ascitis ni edemas. En la radioscopia de tórax, adenopatías calcificadas. Nada anormal en las de digestivo. Mantoux negativo, igual que el Wassermann, aglutinaciones, hemo y médulocultivo y reacción de Paul Bunnell. En la punción esternal no hay leishmanias y se advierte celularidad aumentada con reacción reticular. La biopsia hepática demuestra solamente inflamación del espacio porta con aumento de células redondas. Las pruebas de déficit hepático, muy positivas (véase cuadro III). Con el diagnóstico de angiocolitis en evolución hacia la cirrosis, instituimos tratamiento con terramicina, empezando por 3 gr. diarios. A partir de este momento el estado general, apetito, estado de ánimo, etc., comienza a mejorar, al tiempo que lo hacen los datos bioquímicos. Después de 27 gr., la enferma se encuentra muy bien: la fiebre ha desaparecido, así como la ictericia y hepatomegalia, y el bazo se palpa apenas en las inspiraciones profundas. Es dada de alta, y vuelve el 12-X-51; se encuentra muy bien, ha desaparecido del todo la esplenomegalia y ha ganado varios kilogramos de peso. El 19-II-53 ha sido vista por última vez: está totalmente normal, fuerte, como si nunca hubiera tenido nada. La marcha de los análisis en fechas sucesivas puede verse en el cuadro III.

*Comentario.*—Es un caso muy grave de cuadro hepatoesplénico febril con ictericia y fuerte déficit hepático, interpretado como una hepatocolangitis de evolución cirrótica, cuya marcha progresiva se detiene, abriéndose paso a una mejoría progresiva y a la curación, que persiste dos años más tarde.

CUADRO III (Enf. G. G. C.)

	IV-51	V-51	VI-51	X-51	XI-51	XII-51	II-53
Colinesterasa .....	104	163	214	257	122	236	264
Hanger .....	++++	+++	++	++	++++	0	0
McLagan .....	40	34	27	6	21	13	4,5
Kunkel .....	26	32	20	8	28	14	9
Coleste. total .....	—	—	330	255	—	—	—
Colemia total .....	9,8	6,2	2,2	0,9	1	0,9	—
Coc. Alb/glob. ....	0,17	0,95	1,25	1,02	—	1,04	—

E. Q. V., enferma de 23 años. Ingresa el 2-IV-1950. En 1948 comenzó a sentir astenia, anorexia, vómitos y diarrea sin fiebre. En abril se añadió intensa sensación de sueño. En agosto, molestias abdominales con dolor en hipocondrio derecho, diarreas, borborigmos, etc., y una manifiesta ictericia con heces claras, algunos días acónicas y otros poco pigmentadas. Este estado persiste a su ingreso en la Clínica. En la exploración, ictericia acentuada; hígado que rebasa el nivel horizontal del ombligo, extendiéndose al hipocondrio izquierdo. Polo inferior del bazo palpable. No circulación colateral ni ascitis. Las radioscopias de tórax y aparato digestivo negativas. Wassermann y complementarias, Weinberg y Cassoni, negativas. Las heces no dan la reacción de Schmidt y son acónicas. En la orina, pigmentos y sales.

El sondeo duodenal no permite obtener bilis. En la sangre, 80 de índice de Katz, 5.350 leucocitos, 70 neutrófilos; Quick de 84 por 100. Hematies, 3,18 millones. Hanger, McLagan y Kunkel, negativos. Colemia de 26,2 mg. con 21 de directa. Colinesterasa de 143. Fosfatasa alcalina, 22,8. Fosfatasa ácida, 0,8. Lípidos totales, 1,51 por 100. Colesterina total, 420 mg. Esteres, 122,5, y libre, 297,5.

Con estos datos, dada la hiperlipemia e hiperfosfatemia, acolia fecal, etc., parecía evidente que se trataba de una obstrucción sin afectación de la función hepática (solamente bajos los ésteres y la colinesterasa), aunque nos inclinábamos al diagnóstico de hepatitis de evolución tórpida con obstrucción intrahepática. Se hizo la intervención, no hallándose ningún obstáculo en las

vías biliares. La biopsia que se tomó del hígado correspondió a la forma colangítica o perilobular de la hepatitis, con aumento notable del conectivo e infiltración celular de los espacios porta. La enferma mejoró después de la operación, como a veces ocurre, y fué dada de alta, conservando la relación con ella. Cuando volvió a la Clínica, en plena recidiva, el 4-III-52, nos refirió que después de operada había estado sin ictericia muy bien hasta noviembre de 1951, en que volvió la ictericia con heces claras y orinas colúricas. Presentaba febrícula. En la exploración, fuerte ictericia (colemia total, 17,8); el hígado seguía del mismo gran tamaño, y el bazo continuaba palpándose en el reborde. La orina contenía además pigmentos, sales y urobilina. La fosfatasa alcalina seguía alta; la colinesterasa, muy baja. Nuestra conclusión fué que se trataba de una hepatitis seudo-obstructiva cuya evolución hacia la cirrosis seguía haciéndose, habiendo aparecido ya fenómenos de claro déficit hepático. Después de comprobar que la anestesia epidural alta no mejoraba su cuadro icterico, y como presentaba fétor hepático y su estado general iba agravándose, se instituyó un tratamiento con terramicina

(2 gr. diarios), desde el 2 al 9 de abril y de nuevo desde el 5 al 12 de mayo y del 1 al 7 de julio. Su estado general, así como todo su cuadro, mejoran desde el principio. En el cuadro IV se resumen los datos obtenidos por fechas. Cuando la enferma salió de la Clínica, en julio último, la ictericia había desaparecido, la función hepática estaba recuperada, no se palpaba el bazo, pero el hígado seguía aumentado, aunque más blando y reducido que al principio. No tenemos ulterior noticia de ella.

**Comentario.**—Es una enferma con una hepatitis de forma seudoobstructiva, que es intervenida, confirmándose el diagnóstico y tomándose biopsia, que demuestra, además, una evolución cirrótica iniciada. Al recidivar la enferma, ya con datos de déficit hepático, es tratada con terramicina, desapareciendo la ictericia, recuperándose a la normalidad los datos de función hepática y restando solamente hígado aumentado, aunque más blando, en la época que abandonó la Clínica.

CUADRO IV (Enf. E. Q.)

	III-52	IV-53	V-52	VI-52	VII-52
Colemia total	17,8	4,9	2,8	2,4	1,5
Colinesterasa	122	—	207	—	242
Hanger	+++	—	—	—	—
McLagan	10	—	—	—	5
Fosfatasa alcalina	77,6	—	54	—	3,2
Hemacias (millones)	3,54	—	4,51	4,31	—

D. S. G., niño de ocho años. Hace dos años comenzó a notar que no veía en cuanto se ponía el sol, presentando además mal color y pérdida de apetito y peso, al tiempo que comenzó a tener epistaxis y se hinchaba el vientre. Un año más tarde empieza a tener ictericia, que ha ido acentuándose. Dos meses antes de venir a la Clínica, accesos febriles con fiebre muy alta. En la exploración, desnutrición e ictericia acentuadas. Quelitis angular;

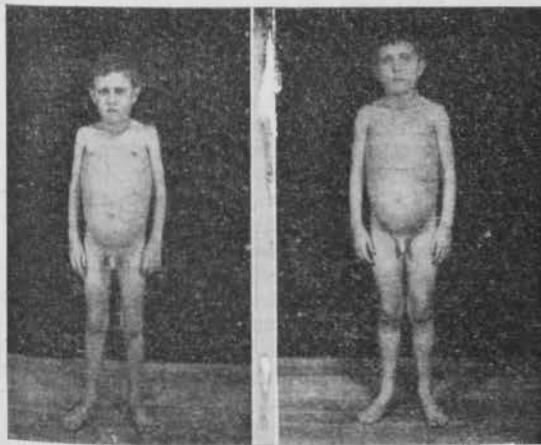


Fig. 3.—Enfermo D. S. G. Cirrosis hepática. Aspecto general y área hepatoesplénica antes y después del tratamiento con terramycin.

lengua lisa, muy roja. Abdomen prominente, por hepatomegalia acentuada y gran esplenomegalia. No adenopatías. Hemocultivo, médulocultivo, y aglutinaciones, todo negativo. Velocidad de sedimentación, 99 de índice. 10.200 leucocitos, con fórmula normal. 3.500.000 hemacias, con policromatofilia. 182.000 plaquetas. Wassermann negativo. Calcemia, 7,8 mg. La punción esternal

revela aumento de celularidad, con abundantes megacariocitos y aumento de elementos reticulares y de plasmocitos. No hay leishmanias.

Se instituye tratamiento con terramycin: 750 mr. diarios en tres dosis. En una primera etapa toma 20 gr., mejorando su estado general, disminuyendo la ictericia y asimismo la hepatoesplenomegalia. Con intervalos de una a otra hace tres curas de 20, 16,5 y 11 gr., respectivamente. Al acabar el tratamiento no ha tenido fiebre en todo el tiempo transcurrido, tiene buen apetito, se encuentra bien, ha desaparecido la ictericia, el hígado queda en el reborde costal y la esplenomegalia no pasa de dos traveses de dedo (véase la fig. 3, con las fotografías de antes y después). Simultáneamente mejoraron todos los datos de función hepática, de los cuales, por ejemplo, la colinesterasa sube de 116 mm. antes del tratamiento a 213 mm. después de la primera serie. Recayó a 158 después del intervalo para normalizarse al final (229). Cuando el niño abandonó la Clínica parecía normal, salvo pequeñas esplenomegalia residual.

**Comentario.**—Es un niño con cirrosis, ictericia, fiebre y gran hepatoesplenomegalia, en el que se hace el diagnóstico de cirrosis colangítica; con un tratamiento prolongado de terramycin, el niño se normaliza, recuperando el apetito, normalizándose su estado de nutrición, así como los valores de función hepática (colinesterasa), desaparece la ictericia y el hígado recupera el tamaño normal, quedando el bazo palpable, pero con extraordinaria disminución de la esplenomegalia.

M. P. V., varón de 18 años. Ingresa el 25-XI-50. En mayo de 1949 comenzó a notar pinchazos en las articulaciones sin dolor ni inflamación, empezando en septiembre con fiebres altas, por lo que estuvo en otro Servicio del Hospital, donde fue diagnosticado de endocarditis reumática y tratado con salicilatos, que no to-

leró. Volvió a su casa, donde presentó ictericia, mientras la fiebre continuaba a pesar de la penicilina. Seguía con astenia, anorexia, febrícula, y vino así al Servicio. Desde muy pequeño había padecido vómitos y diarreas; su crianza fué difícil; la madre refería que siendo pequeño le encontraron en un consultorio el bazo grande. Su desarrollo somático fué normal hasta los 11 años; pero desde entonces quedó casi estacionado. Efectivamente, en la exploración aparecía un vello axilar ni pubiano ni ningún carácter sexual secundario. Microgenitosomia. Estrellas vasculares (spiders). Ictericia de piel y conjuntivas. Tiene un soplo funcional, pero se descarta ninguna lesión endocárdica. El hígado liso, no doloroso, llega hasta la cresta iliaca y el bazo está aumentado unos cinco traveses de dedo por debajo del reborde costal. No hay ascitis ni circulación colateral. La colema total era de 3,8, y de ella, 2,9 eran de directa. Las heces diarreicas, con algunas gotas de grasa, daban la reacción de Schmidt normal. En la sangre, velocidad de 54 de índice. Hematies, 3,8 millones. Leucocitos, 15.000, con 84 por 100 de neutrófilos. Tiempo de protrombina, normal. En la orina, sales biliares y urobilina. Aglutinaciones a Malta, negativas. Hanger, cuatro cruces; McLagan, 22 unidades; Kunkel, 28. Colinesterasa muy descendida (91 mm. c.). Lipidos totales, 1,48 gr. por 100. Colesterina total, 337,5 (esteres, 47,5; libre, 290). En la punción esternal, médula abundante, con celularidad muy aumentada, encontrándose un marcado aumento de células plasmáticas, algunas con doble núcleo.

Eliminados otros diagnósticos, concluimos que se trataba de una cirrosis infantil, posiblemente relacionada

con el proceso enterítico, que había originado un infantilismo cirrótico, sobre cuyo proceso se había injertado una infección biliar, una colangitis que originaba fiebre, ictericia, molestias poliarticulares y la agravación del estado funcional hepático. Además de la dieta de protección hepática, el enfermo fué tratado con estreptomicina, con lo cual se le quitó la fiebre y empezó a mejorar la ictericia y el estado general. No obstante persistía la urobilinuria, la velocidad de sedimentación estaba alrededor de 100, seguía la anemia y tuvo algún accidente de empeoramiento, con dolor en hipocondrio derecho y exacerbación ligera de la ictericia. Desde noviembre de 1951 se le ha tratado todos los meses con terramicina, 1 g. diario la primera semana de cada mes. Progresivamente ha ido mejorando la ictericia, el estado funcional hepático, la fuerza, el apetito, el cuadro hepatoesplénico, etc., pues desde llegar el hígado a la cresta iliaca, sobresale ahora dos traveses de dedo del reborde. El bazo también se ha reducido considerablemente. En el cuadro V se recogen todos los datos, por fechas.

**Comentario.**—Se trata de un joven con infantilismo cirrótico, por una cirrosis infantil, posiblemente enterogénica, que se había agravado últimamente por una colangitis activa injertada; el tratamiento con estreptomicina mejoró algo el cuadro, pero no decisivamente. El tratamiento con terramicina consigue, en cambio, un resultado extraordinario sobre su nutrición, desarrollo, estado funcional del hígado y síndrome hepatoesplénico.

CUADRO V (Enf. M. P. V.)

	I-51	II-51	IV-51	V-51	X-51	II-52
Hanger .....	++++	++++	++	+++	++++	0
McLagan .....	13	9	17	18	32	9,5
Colema total .....	3,8	1,8	—	0,9	1,4	0,8
Colinesterasa .....	91	—	—	208	—	327

I. M. O., varón de 21 años. Ingresa el 29-IX-52. Hace cuatro años, hemeralopia, que se quitó con vitamina A. Se repitió al año siguiente. Hace año y medio, ictericia generalizada e intensa, coloria y heces claras, debilidad, astenia y febrícula. En agosto del 51, al hacer un pequeño esfuerzo, dolor en hipocondrio izquierdo, que duró unas horas, con empeoramiento del estado general y

aparición de edemas. Pirosis que se calmaba con alcalinos. Siguió mal, casi no pudiendo trabajar. Fué dado inútil para el servicio militar. Con este cuadro ingresa en la Clínica, presentando en la exploración desnutrición, con cloasma facial e ictericia. Tórax en tonel, abdomen muy abultado. Presión arterial, 11/7,5. Bazo muy grande, que sobrepasa el ombligo. Hígado a unos tres traveses de dedo y de superficie lisa. A rayos X, nada en el tórax. No fiebre. La velocidad de sedimentación es de 74,5 de índice. Hematies, 4,24 millones. Leucocitos, 6.500, con 67 por 100 de neutrófilos. Hemocultivo y aglutinaciones a Malta negativas. Colema total, 2,5 mg. (directa, 1,6); en la orina, pigmentos y urobilina. Reacciones del formol y Brahamachari, positivas. La punción esternal demuestra aumento notable de celularidad y megacariocitos aumentados; plasmacitosis. No hay leishmanias, como era de esperar. Lipidos totales, 1,3 g. por 100. Como dato muy curioso presentaba hiperproteinemia con gran hipergammaglobulinemia. El 10-X tenía 8,25 gr. de proteínas totales, con 3,48 de albúmina y 4,76 de globulinas. El 7-XI, 9,75 de proteínas totales, con 3,58 de albúmina y 6,16 de globulinas. La colinesterasa, muy baja (84 mm. c.); el Hanger, de cuatro cruces; McLagan, de 31 Us., y Kunkel, de 39.

Concluimos que el enfermo tiene una cirrosis hepática que cursó los dos primeros años casi sin síntomas (la hemeralopia) y posteriormente se hizo notable por la afectación del estado general, ictericia, fenómenos de intensa insuficiencia hepática y gran hepatoesplenomegalia. Un aspecto interesante de este caso que parecía dismetabólico es el aumento notable de globulinas ca-

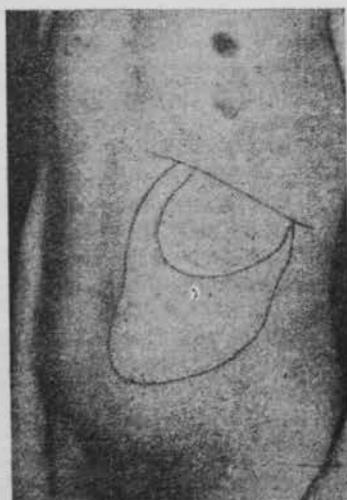


Fig. 4.—Enfermo I. M. O. Cirrosis retotelial antes y después del tratamiento con terramicina.

racterístico del tipo aislado por JIMÉNEZ DÍAZ con el nombre de cirrosis "retotelial". Los datos del mielograma apoyaban este diagnóstico; según JIMÉNEZ DÍAZ, la hiperglobulinemia derivada de una hiperactividad de las células plasmáticas, toma a su vez rango patogénico —autoplasmocividad—, cerrando un círculo vicioso de progresividad del proceso. Se instituyó tratamiento con terramicina, desde el 19-XIII al 26-I del 53; se repite del 4 al 11 de febrero. La mejoría clínica es extraordinaria, al tiempo que los datos bioquímicos van normalizándose, según se ve en el cuadro VI.

Por otra parte, su estado actual es aparentemente

normal de apetito, nutrición y fuerzas. La velocidad descendió de 74,5 a 4,5 de índice. El bazo persiste, pero ha disminuido hasta a tres traveses de dedo (véase figura 4).

**Comentario.**—Una cirrosis juvenil, retotelial, con gran hiperglobulinemia, acentuada insuficiencia hepática e ictericia, e intenso cuadro hepatoesplénico, de cuatro años de fecha, es tratada con terramicina. La mejoría clínica es impresionante, así como los datos bioquímicos. La esplenomegalia se ha reducido de un modo notable.

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

	X-52	XI-52	I-53	II-53	III-53
Prot. totales . . . . .	8,25	9,75	8,25	8,15	7,87-5,82
Albúmina . . . . .	3,48	3,58	5,9	5,87	4,84-3,17
Globulinas . . . . .	4,76	6,16	2,34	2,27	3,02-2,5
Colemia total . . . . .	2,5	3,5	—	1,2	—
Colinesterasa . . . . .	84	—	92	207	188
Hanger . . . . .	++++	+++	++	—	++
McLagan . . . . .	31	—	15,5	—	12,5

D. I. S., varón de 37 años. Ingresa el 23-XII-52. En agosto del 49, diarreas, sin fiebre, pero con intensa astenia. Tres meses más tarde desaparecieron las diarreas, persistiendo la astenia hasta enero del 51, en que le apareció ligera ictericia, con aumento del cansancio y sensación de peso epigástrico. En marzo del 52 la ictericia se hizo intensa, y en septiembre presentó fiebre. Tuvo una melena. Desde entonces sigue con hemorragias, hinchazón de vientre, ictericia y astenia. Bebedor de uno a dos litros de vino. Antecedentes sin interés. En la exploración, coloración icterica, con arañas vasculares y acropaquias. Pulmón y corazón normales. Hígado se palpa a cuatro traveses de dedo, y el bazo a tres. No hay ascitis ni edemas maleolares. En la sangre, hematies, 4,7 millones, con velocidad de 29 a la primera hora, y 5.950 leucocitos. Fórmula normal, con 67 por 100 de neutrófilos. En la orina, indicios de albúmina, pigmentos y urobilina. Colemia total, 8 mg. (directa, 4,3). Hanger de cuatro cruces; McLagan, 35 Us., y Kunkel, 47.

Se comienza tratamiento con terramicina, 1 g. diario desde su ingreso hasta el mes de abril siguiente, con dieta de protección hepática, como en todos los casos. Después de este tratamiento el enfermo se encuentra muy mejorado: el hígado ha disminuido de tamaño y se palpa blando, a nivel del reborde costal. Se palpa el polo inferior del bazo con dificultad, y sólo en las inspiraciones profundas. Ha desaparecido la astenia, aunque continúa una ligera subictericia conjuntival. Al ser dado de alta tenía una colema de 4,4 de total (directa, 2,1) con Hanger de dos cruces, McLagan de 11,4 y Kunkel de 20,1. Posteriormente, hemos tenido noticia del enfermo: está perfectamente, sin ictericia, y puede realizar su vida normal, sin astenia, ni ninguna otra molestia.

**Comentario.**—Se interpreta el cuadro de esta enferma como una cirrosis pericolangítica. Con el tratamiento de terramicina más protección hepática, mejora notablemente: desaparece la intensa astenia y la ictericia, así como la hepatomegalia. El bazo disminuye de tamaño bastante, y las pruebas funcionales tienden a normalizarse.

B. F. S., varón de 20 años. Ingresa el 10-VI-53. Hace un mes empezó a tener diarreas diurnas y nocturnas, con tenesmo, astenia, anorexia y pérdida de peso. A

los 10 días la diarrea se cortó con un tratamiento, persistiendo la astenia y la anorexia, hasta hace ocho días, que ha comenzado a notar que se le hincha el vientre y los tobillos, con abundantes borborigmos post-prandiales y tinte amarillento de piel y mucosas. Ha perdido muchos kilos de peso. No bebedor. Madre muerta de cirrosis hepática. En la exploración, enfermo desnutrido, con ictericia conjuntival y coloración moreno-amarillenta de la piel. Ausencia total de barba y bigote, así como del vello axilar. Distribución feminoide del xello público. Corazón y pulmones, nada anormal. Tensión arterial, 11/8,5. En el abdomen no puede palparse el hígado y el bazo por existir ascitis a tensión. Edemas en miembros inferiores hasta la altura de las rodillas. Hematies, 4,1 millones, con velocidad de 24 de índice. Leucocitos, 4.400, con 59 por 100 de neutrófilos, 11 cayados, 1 eosinófilo, 26 linfocitos y 3 monocitos. En la orina, pigmentos, sales y urobilina. Las heces presentaban aspecto mal trabado, con restos leñosos de vegetales. Regular cantidad de moco intimamente mezclado, sin observarse defectos de digestión de grasas ni de fibras musculares. Reacción ácida, con cuatro cruces de pigmentos. Proteínas totales del plasma, de 7,126 gr., con 3,575 gr. de albúminas y el resto de globulinas. Cociente A/G: 1,01. La evolución de las pruebas de función hepática desde su ingreso en el Servicio pueden seguirse en el cuadro VII. La exploración radiológica del tórax y aparato digestivo no revelaron datos anormales. Se realiza una paracentesis, que se corta espontáneamente después de haber salido 300 c. c. de un líquido amarillento, ligeramente opalino, en el que había 3 gr. de proteínas por 1.000, Rivalta negativo y siembra estéril; 95 por 100 de linfocitos en el sedimento y 5 por 100 de células endoteliales. Se comienza tratamiento con protección hepática y ciclos de terramicina (1 g. diario durante 10-12 días), alternando con otros de gantrisona (5 gr. diarios, durante el mismo tiempo). El enfermo mejora progresivamente, aumentando su diuresis, que era escasa a su ingreso, al tiempo que desaparecen espontáneamente ascitis y edemas, palpándose entonces el bazo a cuatro traveses de dedo y el hígado a dos, este último de consistencia firme y superficie lisa. En noviembre la ascitis desaparece del todo; se encuentra muy mejorado, con apetito y fuerzas; la ictericia ha desaparecido y las pruebas de función hepática se van recuperando. Se le da el alta, con el mismo tratamiento que seguía en la sala. Vuelve en

febrero, presentando aún más acusada la mejoría (véase cuadro VII), si bien persiste el bazo a tres traveses. El hígado ha disminuido de tamaño y se palpa a nivel del reborde costal. Se le aconseja que continúe el tratamiento; pero, ya en su domicilio, no vuelve a tomar terramicina, continuando solamente con el tratamiento de protección hepática. Desde entonces continúa igual: está bien de fuerzas y de apetito, ha recuperado peso, el hígado sigue en los límites anteriores, el bazo incluso algo más pequeño (a dos traveses); pero las pruebas funcionales se vuelven a hacer positivas.

**Comentario.**—Se trata de un cuadro cirrótico, en relación seguramente con un proceso intestinal y reactualizado por vía ascendente, en el que el tratamiento con terramicina, alternando con gantrisona, logró una remisión clínica notable, que persiste en la actualidad. Sin embargo, el enfermo, contra nuestro consejo, suspendió la terramicina, a los pocos meses de darle el alta, y desde entonces las pruebas funcionales del hígado se han vuelto a hacer positivas, aunque clínicamente continúa bien.

CUADRO VII (Enf. B. F. S.)

	Tratamiento	Hanger	McLagan	Kunkel	Colinesterasa	Colemia
11-VI-53	Prot. hepát. Terramicina, Gantrisona	++ + +	24	39	—	D = 2,1 I = 0,9 Tot. = 3
2-X-53	Idem	+++	11	28	—	—
7-XI-53	Idem	++	5	18,5	145	—
3-II-54	Idem	±	10,5	22,4	168	Total, 1
26-III-54	Prot. hepát.	++++	13,4	29,6	173	Total, 1
14-IV-55	Idem	+++	11	27	76	—
5-XII-55	Idem	++++	11,4	24,6	170	Total, 1,2

F. I. V., varón de 24 años. Ingresa el 13-X-55. Hace año y medio, durante el servicio militar, estando en un cuartel en el que hubo varios casos de ictericia, empezó a tener picores por el cuerpo, acompañados de habones de urticaria, que aparecían y desaparecían en el curso del día. Estuvo así hasta hace seis meses, en que, sin desaparecerle la urticaria, tuvo un catarro, con tos y expectoración hemoptoica y fiebre, que le duró un mes. Al cabo de este tiempo se puso amarillo, con orinas colúricas y heces acólicas, al tiempo que le aparecía una molestia en hipocondrio derecho irradiada a epigastrio. También tenía anorexia y astenia. Hace unos días le ha desaparecido la ictericia de la piel, pero no la de conjuntivas. El resto continúa igual, por lo que ingresa en el Servicio. En la exploración se apreciaba una coloración amarillenta en la piel, con pigmentación moreno-

1,373 de alfa-globulina, 2,309 de beta y 3,352 de gamma-globulina. Con el diagnóstico de cirrosis posthepatitis se comienza a administrarle terramicina, 1,5 gr. diarios durante 15 días, más 12,5 mg. de ACTH intramuscular diarios durante el mismo tiempo. Después de este tiempo, 10 días de descanso, y a continuación se repiten en la misma forma de ciclos ambos medicamentos. Simultáneamente, dieta de protección hepática. A los pocos días de comenzado este tratamiento se queda sin ictericia. La astenia desaparece, recupera el apetito, y cuando vuelve a vernos, en marzo del 56, ha ganado seis kilos de peso. El hígado ha disminuido notablemente de tamaño, palpándose ahora en el reborde costal, y el bazo también se ha reducido (se palpa debajo del arco costal). La función hepática también ha mejorado extraordinariamente, hasta el punto de que el Hanger es de dos cruces, el MacLagan de 9,7, el Kunkel de 16,5 y la colinesterasa de 311 mm. c. La orina es normal, y tiene en la sangre 4,02 millones de hematies, velocidad de 4,5 de índice, 5,850 leucocitos, con 58 neutrófilos, 1 cayado, 1 eosinófilo, 37 linfocitos y 3 monocitos. El espectro electroforético del plasma revela también una gran mejoría, como puede verse en la figura 5.

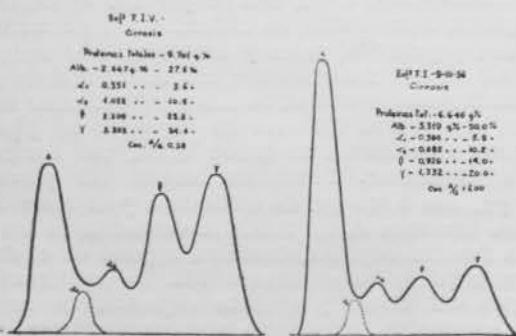


Fig. 5.—Enfermo F. I. V. Cirrosis posthepatitis. Espectro electroforético del suero antes y después del tratamiento con terramicina.

sucia de la cara y dorso de manos. Ictericia conjuntival, algunas telangiectasias en pómulos. Desarrollo escaso de la barba; ausencia de vello en pecho, y axilas poco pobladas. No acropaquias. Fétor hepático. El hígado se palpa aumentado, a nivel del ombligo, de consistencia firme y superficie lisa. El bazo se palpa a tres traveses de dedo. No ascitis ni edemas. Sangre: Hematies, 3,84 millones. Velocidad de 63 de índice; 9,450 leucocitos, con 42 neutrófilos, 18 cayados, 3 eosinófilos, 33 linfocitos y 4 monocitos. Hanger de cuatro cruces, McLagan de 37,2 Us., y Kunkel de 44. Colinesterasa de 153 mm. c. En la orina, indicios de albúmina, con sedimento normal. Pigmentos, sales y cuatro cruces de urobilina. En el espectro electroforético, 9,701 gr. de proteínas totales, con 2,667 de albúmina,

**Comentario.**—Se trata de un caso de cirrosis posthepatitis, con déficit funcional hepático acusado, a juzgar por las pruebas de laboratorio, y hepatoesplenomegalia marcada. El tratamiento combinado de terramicina y ACTH consigue en poco tiempo una recuperación casi total, tanto en los análisis como en la sintomatología (ictericia, astenia, anorexia, hepatoesplenomegalia, etc.).

A parte de los casos reseñados, hemos tratado varios más con resultados más dudosos.

El indudable éxito del tratamiento por la terramicina de los casos referidos de diversos tipos de cirrosis, se prueba no sólo por la evolución clínica, sino también por la marcha de los signos bioquímicos de la enfermedad. Nuestra impresión es que la cirrosis de Laennec no mejora sensiblemente con este tratamiento; sin embargo, le consideramos indicado cuando aparezcan fenómenos febriles y a título de coadyuvante a la dieta de protección hepática en los restantes.

Los resultados conseguidos requieren una explicación, acerca de su mecanismo.

Ante los efectos conseguidos por diversos auto-

res en la hepatitis epidémica con los antibióticos—principalmente con la aureomicina (SHAFFER y colaboradores, RISSEL, GRAEF, REGNIERS y col.) y la terramicina (COLBERT y col.)—, y basado en el concepto antes citado del papel jugado por la infección en las cirrosis, JIMÉNEZ DÍAZ recomendó el tratamiento con terramicina de estos enfermos. Una mejor base de comprensión han supuesto las experiencias de GYORGYI y col., publicadas cuando ya habíamos tratado nuestros primeros casos. Estos autores demostraron una acción inhibidora principalmente de la aureomicina y en menor grado de la terramicina sobre la necrosis hepática rápida que se produce por la dieta de levadura y en la cirrosis lenta por dieta oligoproteica; simultáneamente se activa el crecimiento de los animales afectados por la dieta. JIMÉNEZ DÍAZ y VIVANCO han visto también que la terramicina y la aureomicina ejercen un efecto protector sobre lotes de ratas adultas sometidas a dietas oligoproteicas y alipotrópicas, tanto sobre su nutrición como sobre la esteatosis hepática y la cirrosis. En las ratas control que no reciben la adición del antibiótico se produce un descenso acentuado del peso; éste, en cambio, no se dió en las que tomaron aureomicina, inhibiéndose en menor grado por la terramicina. El desarrollo de la cirrosis se atenua sin duda alguna por ambos; la esteatosis es menos intensa, y aunque aparecen también alteraciones círróticas, lo hacen en menor grado; sin embargo, en algún caso, la cirrosis puede ser tan intensa como en los controles.

Posteriormente, GYORGYI ha comunicado cómo a la larga se desarrolla en las ratas de la colonia una resistencia a los antibióticos y el efecto protector se atenúa progresivamente hasta hacerse nulo, lo cual podría ser interpretado como consecuencia del desarrollo de una flora entérica aureomicin o terramycin-resistente. La acción no es similar a la de la metionina, puesto que es pasajera, y todo parece indicar que se hace a través de su influencia sobre la flora intestinal, lo cual plantearía a su vez el papel que estas bacterias puedan jugar en la producción de la cirrosis. Cabría pensar que una disbiosis a través de un aumento de formación de tóxicos acentuaría la lesión del hígado; entre éstos cabría, sobre todo, recurrir al proceso de formación de la histamina estudiado por nosotros (ARJONA, JIMÉNEZ DÍAZ, PERIANES, LORENTE y AGUIRRE), como una resultante del equilibrio entre una flora histamínogena y otra histaminolítica. En esa serie de estudios hemos podido ver que la terramicina suprime la histamina de las heces, y por otra parte se sabe cómo con la histamina se han irrrogado lesiones hepáticas que pueden evolucionar hacia la cirrosis.

No obstante, cabe también otra explicación: con las dietas pobres, las bacterias intestinales pueden infectar el hígado, el bazo e incluso la sangre a través de la porta. ASENJO y col. han visto que en dietas privadas de pteroilglutámico se producen áreas necróticas en estas vísceras, donde se pueden cultivar gérmenes entéricos; es algo similar a lo que ocurre con el síndrome experimental postirradiación. Quizá la autoinfección enterógena sea un factor decisivo en el desarrollo de la cirrosis, quizás se trate de una sobreformación de tóxicos intestinales, y por uno u otro camino halle su explicación el efecto de la terramicina y aureomicina sobre la cirrosis experimental y clínica. Lo esencial, por el momento, es su evidente valor terapéutico en lo referente a la clínica, y en el sentido conceptual, las reflexiones que suscita sobre la patogénesis de la enfermedad.

## BIBLIGRAFIA

- ABERNATHY, R., y SPINK, W. W.—J. Clin. Invest., 31, 947, 1952.  
 ALLE, R. F.—Ann. J. Surg., 86, 628, 1953.  
 ALTRAMARE, M.—Antibioticos modernos, Med. et Hygien., 1, 288, 1952.  
 ANDERSON, W. E.—Northwest med., 51, 127, 1952.  
 ANDINA, F.—Ther. Umschau. Ref. en Paracelsus VI, 53.  
 ANLYAN, W. G., y col.—Arch. Surg., 68, 28, 1954.  
 APPEL, B.—Antibiotics & Chemother., 3, 125, 1953.  
 ARCHIBALD, L. H., y RIFF, E. R.—J. Ped., 39, 151, 1951.  
 ARJONA, E., y col.—Rev. Clín. Esp., 43, 156, 1951.  
 ARMSTRONG, T. G., y col.—Lancet, 2, 14, 1955.  
 ASENJO y col.—Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 79, 561, 1952.  
 BACON, M.—Maine Med. Ass. J., 44, 284, 1953.  
 BAUER, R. E.—Ann. N. Y. Acad. Scien., 53, 395, 1950.  
 BATEMAN, J. C., y col.—Arch. Int. Med., 9, 763, 1952.  
 BARACH, A. L.—Geriatrics, 8, 423, 1953.  
 BERNARD, R. D.—N. Y. Jour. Med., 51, 1175, 1951.  
 BERGSAGEL, D. E., y col.—Ann. Int. Med., 37, 767, 1952.  
 BLAKE, F. G., y col.—J. Biol. & Med., 22, 494, 1950.  
 BLISS y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 277, 1950.  
 BLISS, E., y col.—Bull. Johns Hopkins Hosp., 90, 149, 1952.  
 BOGER, W. P., y col.—Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 76, 222, 1951.  
 BOGDAN, A.—Brit. Med. Jour., 2, 1186, 1952.  
 BOOHER, C. E., y col.—J. Pediat., 88, 411, 1951.  
 BRANNICK, L., y col.—Proc. Staff Meet. M. C., 29, 183, 1954.  
 BRODIE, J., y col.—Lancet, 2, 223, 1955.  
 BRODY, T. M., y BAIN, J. A.—J. Phar. Exp. Ther., 103, 338, 1951.  
 BROWN.—N. Y. Acad. Sci., 55, 6, 1952.  
 BUCHMAN, J., y FENTON, R. L.—N. Y. J. Med., 53, 2632, 1953.  
 BUMBALO, TH., y col.—J. Ped., 44, 386, 1954.  
 CALDWELL, E. R., y col.—J. Lab. Clin. Med., 36, 747, 1950.  
 CARPENTER, CH., y col.—J. Immunol., 74, 281, 1955.  
 CAT, N. D.—Am. J. Trop. Med., 1, 799, 1952.  
 COULTER, M. P., y col.—Am. J. Path., 28, 875, 1952.  
 COODIN, F. J.—Pediatrics, 12, 652, 1953.  
 CRISCUGLIO, E., y col.—La terramicina en el tratamiento de las Brucellosis. Año XXIII, 12, 445, 1951.  
 CRUMB, F. R., y col.—Am. J. Med., 14, 284, 1953.  
 DEARING, W. H., y NEEDHAN, G. H.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 26, 49, 1951.  
 D'ESPOO, N. P.—J. A. M. A., 154, 54, 1954.  
 DI CAPRIO, J., y RANTZ, L. A.—Arch. Int. Med., 86, 649, 1950.  
 DI RAIMONDO, F., y col.—Int. ZTSCHR. Vitaminforsch., 24, 302, 1952.  
 DOWLING, H. F., y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 443, 1950.  
 DUCCI, H., y KATZ, R.—Gastrenterol., 21, 357, 1952.  
 EDITORIAL.—J. A. M. A., 155, 653, 1954.  
 EISENBERG y col.—Antibiotics, 3, 1026, 1953.  
 EISENBERG.—J. A. M. A., 152, 1302, 1953.  
 ELDSON, B., y col.—Lancet, 2, 104, 1952.  
 ERWING, C. P., y col.—Am. J. Med. Sci., 226, 525, 1953.  
 FARLEY, W. J., y col.—J. Ped., 42, 177, 1952.  
 FINLAND y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 290, 1950.  
 FINLAND y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 422, 1950.  
 FINLAND, M., y HAIGHT, Y. M.—Arch. Int. Med., 91, 143, 1953.  
 FINLAY, A. C.—Science, 111, 85, 1950.  
 FOZ A., y MAGRINA, N.—Bol. Cult. Inf. Cons. Gen. Col. Méd. Esp., 17, 84, 1954.  
 FRANKE, H.—Deutsche Med. Wschr., 78, 92, 1953.  
 GARFINKEL, B. T., y col.—J. A. M. A., 151, 1157, 1953.  
 GEFEL, A.—Har. Jerusalem-Tel Aviv, 44, 265, 1953.  
 GERACI, J. E.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 27, 169, 1952.  
 GIUNCHI, G.—Minerva Med., 1, 833, 1951.  
 GOLD, H., y BOGER, W. P.—New Eng. J. Med., 244, 391, 1951.  
 GORDON, F. B., y BALL, O. W.—J. Ped., 39, 155, 1951.  
 GORDON, R. D., y col.—California Med., 73, 463, 1950.  
 GREEWE, R. J.—Antibiot. & Chem., 2, 119, 1952.  
 GREENBLATT, R. B., y col.—Am. J. Syph., 36, 186, 1952.  
 GUNNISON, J. B.; COLEMAN, V. R., y JAWETZ, E.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 75, 549, 1950.  
 GYORGYI y col.—J. Expt. Med., 93, 513, 1951.  
 GYORGYI.—Die Medizinische, 1, 515, 1952.  
 HARRIS, H. J.—J. A. M. A., 152, 161, 1950. HAY, P., y McKEE, HAY y MCKENIE.—Lancet, 1, 945, 1954.  
 HAZEN, LL. N.—J. Ped., 39, 1, 1951.  
 HELH, W. H., y col.—Lancet, 2, 630, 1954.  
 HERREL, W. E., y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 448, 1950.  
 HERRELL, W. E., y BARBER, T. E.—Postgrad. Med., 11, 476, 1952.  
 HEWITT, W. L.—M. Clin. N. Amer., 36, 1083, 1949.  
 HALL, H. E., y col.—Ann. Int. Med., 35, 981, 1951.  
 HOBBY y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 266, 1950.  
 HOBBY y col.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73, 503, 1950.  
 HOBBY, G. L.—Bact. Rev., 17, 29, 1953.  
 HOCHSTEIN, F. A., y col.—J. Am. Chem. Soc., 74, 3708, 1952.  
 HORSHFALL, F. L.—Pediatr., 7, 1954.  
 HOYNE, A. L., y RIFF, E. A.—J. Pediat., 39, 151, 1951.  
 HOYNE, A. L., y SIMON, D. L.—Arch. Ped., 70, 319, 1953.  
 HUBBARD, W. N., y col.—Ann. N. Y. Acad. Sc., 53, 429, 1950.  
 HUNT, A. D., y col.—Pediat., 9, 607, 1952.  
 JACKSON, G. G., y col.—Ann. N. Y. Ac. Sc., 53, 422, 1950.  
 JIMÉNEZ DÍAZ y col.—Rev. Clín. Esp., 47, 143, 1952.  
 JIMÉNEZ DÍAZ, PERIANES y ORTEGA.—Rev. Clín. Esp., 51, 11, 1953.  
 JIMÉNEZ DÍAZ.—Com. al Congreso de Ginebra (1927) sobre las cirrosis.  
 JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones sobre enf. del hígado. Madrid, 1948.  
 JONES y col.—J. A. M. A., 153, 262, 1953.  
 JUÁREZ, A.—R. San. Hig. Pub., 28, 5, 1954.  
 KASS, E. H.—Ann. N. Y. Ac. Sc., 53, 412, 1950.

- KASS, E. H.—Am. J. Med., 18, 764, 1956.
- KILLOUGH, J. H., y MAGILL, G. B.—J. A. M. A., 147, 1737, 1951.
- KING, E. C., y col.—J. A. M. A., 143, 1, 1950.
- KNEELAN, Y., y MELCHER, G. W.—Ann. N. Y. Acad. Sc., 53, 437, 1950.
- KNIGHT, V.—Ann. N. Y. Acad. Sc., 53, 332, 1950.
- KNIGHT, V.—N. Y. State Med. J., 50, 2173, 1950.
- KNIGHT, V., y col.—Arch. Int. Med., 87, 835, 1951.
- KORNS, R. F., y ALBRECHT, R. M.—J. Lab. Klin. Med., 38, 617, 1951.
- LALL, S., y KARELITES.—J. Ped., 43, 35, 1953.
- LANE, S. L., y col.—J. A. M. A., 15, 986, 1953.
- LANG, W. R., y col.—Obst. Gyn., 2, 527, 1953.
- LEBERMAN, P. R., y col.—J. Urol., 68, 399, 1952.
- LINEHAN, J. J.—Lancet, 1, 196, 1953.
- LINSELL, W. D., y FLETCHER, A. P.—Brit. Med. J., 25 noviembre 1950.
- LISTON, N. G., y col.—Brit. J. N. Dis., 16, 34, 1940.
- LOREN, E., y col.—U. S. Armed Forces M. J., 3, 503, 1952.
- MAGILL, G. B., y col.—Am. J. Med., 16, 6, 1954.
- MAGILL, G. B., y KILLOUGH, J. H.—Arch. Int. Med., 91, 204, 1953.
- MANHEIM, S. D., y col.—N. Y. Med., 54, 231, 1954.
- MARTIN, G. A.—J. A. M. A., 151, 1055, 1953.
- MCCRUGUE y col.—J. A. M. A., 145, 469, 1951.
- MCHARDY y FRYE, W. W.—154, 646, 1954.
- MEIKLEJOHN y col.—J. A. M. A., 154, 553, 1954.
- MERANZE, D. R.—Research Comt. Albert Einstein Med. Center Phil., 1953.
- MERLISS, R. R., y HOFFMAN, A.—New Eng. J. Med., 245, 328, 1951.
- MICHEL, J. C., y col.—J. Lab. Clin. Med., 36, 632, 1950.
- MILLER, F. L., y col.—Am. Rev. Tuberc., 66, 534, 1952.
- MILLER, F. L., y WALKER, R.—New Eng. J. Med., 249, 479, 1953.
- MITSUI, Y., y col.—Arch. Opht., 46, 253, 1951.
- MOLL, F. C., y WARMINGTON, W.—J. Ped., 44, 541, 1954.
- MOST, H., y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 427, 1950.
- MULLER, R., y VOGT, H.—Praxis, 51, 181, 1951.
- NEEDHAM, C. M.; NICHOLS, D. R.—J. Lab. Clin. Med., 41, 150, 1953.
- NEVA, F. A., y col.—New Eng. J. Med., 244, 252, 1951.
- OWINGS, R. S.—Antibiot. Med., 5, 280, 1955.
- PARSONS, W. B., y W122ff3k, E. W.—Proc. Staff Meet, Mayo Clinic, 26, 260, 1951.
- PATHY, M. S.—Lancet, 1, 196, 1953.
- POLLARD, M., y col.—Antibiot. & Chemother., 4, 138, 1954.
- PONCE DE LEÓN, E.—Soc. Mex. de Ped., marzo 1951.
- POTH, E. J., y GALVESTON, G.—J. A. M. A., 153, 1516, 1953.
- POTTERFIELD, T. G., y STARKWEATHER, G. A.—J. Philadel. Gen. Hosp., 2, 7, 1951.
- POWELL, A. M., y col.—Bull. Johns Hopkins Hosp., 89, 30, 1951.
- PRIGAL, S., y col.—Arch. Ophtalm. Otorrin., 54, 473, 1951.
- PULASKI, E. J.—Annual Assamb. Intern. Coll. of Surg., Chicago, 1952.
- PULASKY.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 347, 1950.
- RACCA, G.—Minerva Med., 43, 931, 1952.
- RAÚL DE VELASCO y col.—Arch. Hosp. Univ., 4, 109, 1952.
- REGNA, P. P., y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 229, 1950.
- REGNIERS y col.—Sem. Hop., 28, 553, 1952.
- REILLY, W. A., y EARLE, A. M.—J. Ped., 38, 428, 1951.
- REISS, E., y col.—Ann. Surg., 64, 5, 1952.
- REYNELL y col.—Brit. Med. Jour., 1, 919, 1953.
- ROBBINS, W. C.—Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 77, 158, 1951.
- RISSEL.—Helv. Med. Acta, 17, 404, 1950.
- ROSE, H. M.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 385, 1950.
- ROSEN, F. L.—Ann. Int. Med., 10, 629, 1952.
- ROTNSTEIN, E., y HONNISON, N.—Amer. Rev. Tuberc., 65, 534, 1952.
- ROTHSTEIN, E., y JOHNSON, M.—Amer. Rev. Tuberc., 69, 65, 1954.
- RUIZ CASTAÑEDA, M., y GUERRERO IBARRA, G.—Antibiot. & Chemother., 2, 86, 1952.
- RUIZ CASTAÑEDA, M., y CARRILLO CÁRDENAS, C.—Am. J. Med. Sci., 224, 504, 1953.
- RUIZ CASTAÑEDA, M.—Med. de México, 84, 395, 1954.
- RUIZ SÁNCHEZ, R. F.—Medicine, 30, 611, 1950.
- RUIZ SÁNCHEZ, R. F., y col.—Prensa Méd. Mex., 16, 191, 1951.
- RUIZ SÁNCHEZ, R. F., y col.—Antibiot. & Chemother., 2, 51, 1952.
- SAYER, R. J., y col.—Am. J. Med. Sci., 221, 256, 1951.
- SBOROV, V. M., y SUTERLAND, D. A.—Gastroenterol., 18, 598, 1951.
- SCHOEMBACH, E. B., y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 245, 1950.
- SEGAL, M. J., y col.—Quart. Rev. Allergy and appl. Immunol., 6, 339, 1952.
- SHARP, J. L.—Lancet, 1, 390, 1954.
- SHAFFER y col.—Am. J. Med. Sci., 220, 1, 1950. J. Exp. Med., 97, 77, 1953.
- SHOOKOFF, H. B.—Bull. N. Y. Acad. Med., 27, 439, 1951.
- SMADEL, J. E., y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 375, 1950.
- SNYDER, J. C., y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 362, 1950.
- SOSBY, A., y col.—Brit. Med. Jour., 2, 301, 1953.
- SPINK, W. W., y HALL, W. W.—J. Clin. Invest., 31, 958, 1952.
- STENKEN, W., y WOLLINSKY.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 309, 1950.
- TEMPEL, C. W.—J. A. M. A., 150, 1165, 1952.
- THYGESON, PH., y GELLER, H. O.—Tr. Am. Oph. Soc., 48, 185, 1952.
- TIMPANELLI, A., y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 440, 1950.
- TOBLE, J. E., y col.—Am. J. Trop. Med., mayo 1951.
- TOMB, A. G.—Texas Med. J., 48, 94, 1952.
- TUCKER, W. B.—Ann. Int. Med., 39, 1045, 1953.
- UMBREIT, W. W.—R. Pharm. Rev., 5, 275, 1953.
- WATSON, A. J.—Lancet, 1, 46, 1953.
- WELCH, H.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 253, 1950.
- WELCH, H.—Terapia antibiótica, 1955. Med. Encyclopedia, N. York.
- WEINBERG, J.—J. Inf. Dis., 95, 291, 1954.
- WEISS, W., y col.—J. A. M. A., 154, 1167, 1954.
- WILCOX, R. R.—Brit. J. Ven. Dis., 29, 179, 1953.
- WILCOX.—Brit. Med. J., 2, 527, 1951.
- WILCOX, R. R., y FINDLAY, G. M.—Am. J. Shyph., 36, 388, 1952.
- WRIGHT, S. S., y col.—J. Lab. Clin. Med., 42, 877, 1952.
- WRIGHT, S. S., y col.—Arch. Dermat. & Syph., 67, 125, 1953.
- YEAGER, G. H., y col.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 53, 319, 1950.
- ZASLOW, J.—102 Annual Meet. A. M. A., N. Y. City, 1953.
- ZEGARELLI, S. L., y col.—Or. Surg., 5, 1137, 1952.
- ZECCHA y TOLA.—J. A. M. A., 152, 913, 1953.
- ZELIGMAN, I., y col.—Arch. Derm. Syph., 68, 382, 1953.
- ZASLOW, J., y ROSENTHAL.—Ann. Surg., 139, 478, 1954.