

que aparecen todavía colocados. Se le da de alta sanatorial y marcha a su casa para volver a ser visto a los seis meses. Come de todo utilizando las muelas del lado derecho. Los líquidos se le escapan a veces por las perforaciones palatinas y tiene el habla característica de este trastorno. Ultimamente se le ha corregido la microstomía con técnica de Dieffenbach, obteniendo el resultado que muestran las fotografías números 3 y 4, obtenidas al mes y medio de practicada esta última intervención correctora. Se le aconseja una prótesis con paladar que le tape las perforaciones al no ser posible lograrlo por urano-estafilorrafia y ser el único trastorno de que se lamenta.

COMENTARIO.

El trabajo del cirujano en este caso carece de todo mérito y resultó incluso sencillo. Fué la terramicina, principalmente en polvo, la que obró maravillosamente yugulando en tan poco tiempo

una infección tan intensa y grave, por lo que es de justicia atribuir a ella la curación, pues reconociendo que la boca y cara, por su abundante riego sanguíneo, se prestan para obtener reparaciones quirúrgicas que, como las de nuestro caso, asombran por sus resultados estéticos, también sus infecciones adquieren suma gravedad por la continuidad de la circulación venosa con el seno cavernoso, que aquí ofrecían las mayores probabilidades de originar una trombosis.

En las úlceras por decúbito y en los ántrax—hemos tratado recientemente uno de 15 centímetros de diámetro—el polvo de terramicina, aplicado después de la extirpación de la zona necrótica, proporciona curaciones espectaculares que hasta ahora requerían un largo período de molestas curas con la secuela de cicatrices deformes.

REVISIONES TERAPEUTICAS

ANALISIS DE LA ACCION DE LOS MEDICAMENTOS ANTIBIOTICOS Y QUIMIOTERAPICOS ANTITUBERCULOSOS

J. ALIX Y ALIX.

Centro de Colapsoterapia. Madrid.

La Comisión de Antibióticos de la Unión Internacional contra la Tuberculosis nos encargó de realizar una encuesta sobre ciertos aspectos de los antibióticos que constituyen los epígrafes de este artículo, según los datos de la literatura en lengua española durante el período 1954-1956. Creemos interesante publicar el resultado de esta revisión, sobre todo porque es útil para el que no pueda manejar la bibliografía especializada.

Una revisión completa de los estudios realizados en lengua castellana durante los años 1954 a 1956 sería impracticable, a causa del insuperable número de los trabajos aparecidos en el plazo de tiempo mencionado, por lo que este estudio se va a limitar a comentar solamente algunos de los trabajos, sin que ello prejuzgue nada en contra de los que no se mencionen. No es posible pretender encontrar trabajos de una absoluta originalidad en el sentido de aportar hechos nuevos no conocidos hasta la fecha de su publicación, ya que en el mundo actual es difícil encontrar originalidad en casi ningún tema. Sin embargo, los trabajos comentados pueden, en todo caso, tener un interés.

A. TIPOS DE MEDICAMENTOS.

1) *Isoniazida sola*.—Desde el punto de vista experimental queda demostrado¹ que en el animal de laboratorio la Isoniazida es capaz de determinar la regresión rápida de las lesiones al cabo de dos meses

de tratamiento; pero se puede comprobar la reproducción de las alteraciones pulmonares al cabo de los sesenta días de haber abandonado el tratamiento. Si el tratamiento de los animales inoculados se hace de una manera discontinua, el efecto de la droga puede invertirse, y esto tiene importancia fundamental al aparecer diseminaciones con localizaciones especiales en el bazo. En ninguno de los animales se logró esterilización absoluta de las alteraciones específicas tuberculosas.

Esta acción de la Isoniazida sola, estudiada desde el punto de vista bacteriológico, ha conducido² a demostrar una atenuación notable de la virulencia de las cepas bacterianas resistentes. Se ha pretendido averiguar si los gérmenes atenuados, aislados de las cepas isoniazido-resistentes son diferenciables del bacilo de Koch. La inoculación de diluciones muy diluidas de bacilos resistentes puede producir en el animal de experimentación efectos muy similares a los observados cuando se inocula BCG. Pero si se procede a la inoculación de suspensiones concentradas de estos bacilos resistentes, se obtiene, además del absceso en el punto de la inoculación, la hipertrofia y la caseificación de los ganglios satélites, mientras que la inoculación de bacilos BCG en las mismas condiciones no determina nunca la caseificación ganglionar.

En las experiencias que mencionamos no se encontraron ningunas lesiones bacilares generalizadas cuando se emplearon bacilos isoniazido-resistentes; pero de estos hechos no se ha podido llegar a ninguna conclusión categórica, ya que los animales no fueron seguidos en su observación hasta los plazos de seis a nueve meses de su inoculación.

De todos modos, se obtuvo una conclusión relativamente importante, y es la de la disminución notable de virulencia de las razas resistentes a la Isoniazida, hecho que ha sido demostrado en otras latitudes.

El estudio de piezas de resección^{3,4,5,6,7,8,9} ha conducido a PURRIEL a introducir el concepto de "caseotomía química", que atribuyó a la Hidrazida del ácido isonicotínico. Este concepto procede de la observación del autor, quien asegura haber podido comprobar que bajo la acción del tratamiento con Isoniazida se produce una total eliminación del cáseum, lo cual determina la rápida formación de cavidades de paredes finas. Con este concepto parece que la Isoniazida posee la cualidad de liquidar o fundir totalmente las zonas caseificadas, produciéndose este efecto con la máxima intensidad en las formas agudas nodulares o infiltrantes^{2 a 6}.

Considerada la Isoniazida de una manera aislada sin asociación de otros antibióticos, demuestra una acción más eficaz que la estreptomina sola en el tratamiento de los focos caseificados agudos o crónicos, lo que parece poder depender de una mayor difusibilidad de la INH, que modificaría las características del cáseum en el sentido mencionado, facilitando así su eliminación.

Las modificaciones histológicas indicadas se traducen en el estudio radiológico de los sujetos enfermos, por aparición de cavernas con bordes extremadamente finos, que a veces son difícilmente identificables y que en la mayoría se confirman en la pieza de resección.

Los estudios clínicos¹⁰ conducen a considerar a la Isoniazida sola como superior a la Estreptomina, o por lo menos a conferirle el mismo valor que a la asociación Estreptomina-PAS, quedando, como residuos, menos alteraciones anatómicas demostrables radiológicamente. La negativización bacteriológica es más frecuente con la Isoniazida sola que con cualquiera de los otros dos antibióticos empleados aisladamente. Sin embargo, parece ser, y esto tiene una importancia trascendental, que gran parte de los enfermos, alcanzando aproximadamente un 50 por 100, se hacen bacteriológicamente positivos al cabo de un lapso de tiempo de unos cinco meses después de la suspensión. Ya que no es posible obtener una garantía de negatividad permanente, parece recomendable preconizar la intervención quirúrgica más conveniente (según las características de las lesiones), una vez que se ha demostrado la interrupción de la regresión durante el tratamiento.

Ha sido confirmada la acción de la Isoniazida sobre la reacción tuberculínica¹² después de un minucioso estudio en cuatro grupos de sujetos, siendo los resultados diferentes de los observados por otros autores con anterioridad. Así, por ejemplo, en los individuos infectados con huellas del complejo primario, pero sin manifestaciones de enfermedad, la administración de INH no va seguida de ninguna modificación, cuantitativa ni cualitativa, en la respuesta cutánea a la intradermoreacción tuberculínica. En los sujetos que padecen formas infiltrativas agudas que se acompañan o no de adenopatías hiliares, se observó antes del tratamiento una respuesta hiperérgica que se modificó en sentido decreciente, paralelamente a la mejoría clínico-alérgica tras el empleo de la INH. En los enfermos afectados de tuberculosis cavitaria crónica se observó, por el contrario, un aumento moderado de la reacción cutánea durante el tratamiento, coincidiendo siempre con la evolución favorable del proceso que vuelve a su estado primitivo al suspender la medicación, incluso cuando esto se hizo en la fase de inactivación.

En los enfermos tísicos con formas ulcerosas extensas, todos ellos anérgicos antes de iniciar el tratamiento con INH, se pudo observar la reaparición de la alergia tuberculínica desde el primer mes de

administración de la INH, manteniéndose durante todo el tratamiento y en la fase de estabilización favorable. El autor supone que no existe una acción directa de la INH sobre el estado inmunoalérgico, sino solamente a través de la acción sobre los gérmenes, concediéndose una importancia grande a las modificaciones que conducen a normalizar la tuberculino-reacción en los casos de respuesta favorable al tratamiento. También supone que estos hechos pueden servir como un informe para hacer la indicación de necesidad de tratamiento en los casos de lesiones mínimas con dudosa actividad, y por último, el estudio de la reacción tuberculínica puede constituir una base para determinar la duración de la terapéutica.

Desde el punto de vista puramente bacteriológico se ha podido comprobar¹³ la posibilidad de obtener "in vitro" cepas resistentes a la INH, hasta de 500 gammas, a los cinco o seis días en medio de Herrold con dosis crecientes de INH. También "in vivo" se obtienen estas cepas con facilidad tratando a los animales con INH, de la misma manera que en la clínica humana. Sin embargo, a diferencia de lo que se observa con la Estreptomina, la resistencia observada a la INH es poco estable y desaparece al hacer pases de los gérmenes por medios exentos de INH. Se espera también poder determinar si la titulación de la resistencia a los antibióticos obtenida "in vitro" puede o no servir como norma para el tratamiento. En la clínica no hay indicación absoluta a este respecto, puesto que con resultados positivos en el laboratorio sobre la resistencia bacteriana los enfermos siguen mejorando con la administración del fármaco²⁴. Pero los hombres de laboratorio²⁵ opinan que el laboratorio es una guía eficaz como consejera para la continuación de un tratamiento, una vez determinada la resistencia bacteriana.

Respecto de la toxicidad de la INH¹⁶, se señala un caso en el que aparece una epilepsia somnica, tal vez por acción diencefálica de la INH, y se ha señalado también¹⁷ la aparición de algunas acciones secundarias en enfermos tratados con INH, como son la acción euforizante, aparición de estrías cutáneas análogas al Cushing hipercortical, crisis de somnolencia glucosúricas e hiperglicémicas que sin duda parecen depender de la facilidad constitucional reactiva del sujeto, pero que con seguridad están en relación con una acción de la INH sobre el bloque hipotálamo-hipofisario. Debe admitirse, por tanto, una cierta relación entre estas acciones y algunas determinadas por la ACTH y Cortisona, tanto más cuanto que es innegable el hecho de que la INH determina un refuerzo de la acción de esta última cuando se administran simultáneamente, sin que se pueda afirmar si la acción es en realidad sinérgica, o si más bien la INH podría determinar una disminución en la destrucción de la ACTH y Cortisona en el organismo, o bien podría oponerse a su eliminación.

Parece demostrado que la virulencia y la resistencia del bacilo de Koch depende de dos factores independientes. Es muy interesante la tesis de que cuando se trata de valorar la acción de la quimioterapia^{13 bis y 14}, las cepas bacilares que se utilizan actualmente en el laboratorio van perdiendo poco a poco, según parece, a juicio del autor, la virulencia que habían conservado en los años anteriores. Las cepas patrón (Vallée H37 RV, etc.) provocan ahora en las cobayas lesiones de tipo más benigno y mayor extensión, con menos tendencia a la caseificación y escasa o nula repercusión general, tardando los animales algunos meses en morir después de inocularles las mismas dosis que antes resultaban mortales en

pocas semanas. No es posible conocer el motivo de esta disminución de virulencia, pero es interesante su paralelismo con la mayor benignidad de las formas anatómicas, observada en la clínica humana durante los últimos veinte años, sin que podamos atribuir a los antibióticos una intervención directa en el fenómeno. Cuando se comenzó a hacer la administración de INH se dió gran importancia a la negativización del esputo, pero pronto se pudo advertir que tal conversión es pasajera y breve, siendo equiparable a la inhibición transitoria que se producía en los cultivos. Al cabo de poco tiempo aparecen bacilos ácidosresistentes a pesar de continuar la acción de la droga, a no ser que intervengan otros factores orgánicos favorables. Los estudios con el microscopio electrónico han enseñado que ninguno de los caracteres que sirvieron para clasificar a las micobacterias es definitivo. Estos gérmenes tienen un ciclo evolutivo proteiforme que se ha podido comprobar en todas sus fases, hasta llegar a la forma bacilar ácidosresistente. La acción de los antibióticos consiste en detener su desarrollo en una de sus fases evolutivas (llamadas formas L), idénticas a las descritas en otras bacterias. Esta detención es sólo temporal y dura el tiempo justo para que adapten su sistema enzimático a las nuevas condiciones ambientales que les hemos impuesto. Después de esta fase se regeneran de nuevo las formas bacilares adultas, volviéndose entonces resistentes a/o dependientes de la presencia del antibiótico. Parece que más importante que la resistencia bacilar es la adaptación a la droga, lo que crea un grave problema a causa del abuso indiscriminado de los antibióticos.

Hay otras muchas sustancias químicas no antibióticas, aparte de los antibióticos conocidos, que poseen "in vitro" la misma acción inhibitoria, sin que tengan efectos curativos aprovechables en la clínica humana, por lo cual debería admitirse que la acción de los antibióticos se ejerce más bien por alguna modificación sobre el organismo animal que por su acción sobre los bacilos. La observación con microscopio electrónico de las fases no bacilares ni ácidosresistentes que presenta el bacilo de Koch, explica el misterio de los bacilos no cultivables que se hallan en algunas lesiones tuberculosas, incluso sin haber sido tratados con antibióticos. En toda población bacteriana existen, naturalmente, individuos no viables, y esto acontece también en las micobacterias; pero a veces creemos muertos a los bacilos porque no se desarrollan con el aspecto que estamos acostumbrados a ver. En realidad se presentan en otras formas que no hemos podido comprobar hasta ahora y que pueden regenerar las formas ácidosresistentes clásicas, después de un tiempo más o menos largo de inactividad evolutiva, inaparentes a simple vista o con el microscopio óptico. Creemos que es muy interesante reproducir aquí la frase de XALABARDER, que dice: "Es indispensable que conozcamos completamente la ignorada biología micobacteriana antes de poder discutir el modo de acción de la quimioterapia."

En 1953 propone HERNÁNDEZ DÍAZ el empleo de la INH con fines profilácticos en sujetos sometidos a ambientes bacilíferos¹⁴. Queremos señalar este hecho, ya que en la actualidad ha alcanzado un relieve bastante notable la profilaxis de la tuberculosis en la forma indicada. No hemos encontrado citado el nombre del autor español en ningún lugar hasta ahora, y por eso consideramos un deber de justicia conferirle prioridad. Poco después aparece un trabajo de SARNO y colaboradores, quienes proponen igualmente la administración de INH a todos los

que conviven con tuberculosos bacilíferos y son tuberculinopositivos.

2. *Otros medicamentos.*—Comentaremos algunos trabajos aparecidos sobre otros medicamentos. Algunos se refieren al empleo del metasulfonato cálcico de la INH. Este producto, que en realidad se encuentra dentro de la línea general de las hidrazidas, se ha empleado en 20 enfermos²⁰ y tiene la misma acción favorable sobre las lesiones recientes de carácter exudativo. En los focos de caseificación se ha observado el mismo fenómeno descrito en los trabajos 3 a 9 con el nombre de "caseotomía": es decir, liquefacción y eliminación del cáseum. Propone el autor tratamientos de larga duración con un mínimo de doce meses. Como con otros productos, se logran los mejores resultados en combinación con la Estreptomina o PAS. Pero en algunos casos precoces puede resolver por sí solo el foco exudativo inicial, aunque hay que reconocer que pueden quedar, y quedan con frecuencia, cavernas residuales. En realidad, la única ventaja del producto mencionado, según el autor, es una mayor tolerancia que la de las otras hidrazidas.

No creemos que el Pantotenato de Dihidroestreptomicina represente ningún hecho nuevo respecto de la Dihidroestreptomicina. No hay publicaciones acerca de la Pirazinamida. Respecto de la Viomicina¹⁵, se ha podido comprobar que aparece durante el tratamiento una ligera hiperpotasemia, que en realidad no da lugar a cuadros electrocardiográficos, aparte de un aplanamiento de la onda T o ligerísima depresión del espacio ST. Parece ser que la dosis de 2 gr., administrada dos veces por semana, carece de acción tóxica. Encuentran los autores un 10 por 100 de cierre de cavernas y un 20 por 100 de negativización del esputo y, sobre todo ello, el interés que puede tener este producto en enfermos que se han hecho resistentes a otros antibióticos. Se considera imprescindible la asociación medicamentosa, especialmente con el PAS. En el 80 por 100 de los casos se ha demostrado sensibilidad elevada de los gérmenes a la Viomicina y en el 20 por 100, la sensibilidad era moderada.

Como se ve, los resultados obtenidos son bastante escasos, y por ello no insistimos en otros comentarios.

También se han referido intentos de tratamiento¹⁸ con la Sulfona J. 51 (Timosulfón) (4-4' diphenil-Sulfona, Azo-Para-Isopropylmetacresol, cuya fórmula bruta es C₅₂ H₃₄ N₄ O₄ S.), utilizando para ello 20 enfermos. Las experiencias realizadas en los casos utilizados, todos ellos con tuberculosis pulmonar y/o osteoarticular, demuestran poca toxicidad del fármaco y un efecto beneficioso sobre las manifestaciones generales de la enfermedad y sobre la V. S. de los hematíes, así como algunas imágenes radiológicas.

B. ASOCIACIONES MEDICAMENTOSAS.

En realidad resulta difícil encontrar estudios comparativos de los resultados que se obtienen con los antibióticos solos respecto de los logrados con las asociaciones medicamentosas, ya que en general se encuentran poquísimos acerca de los resultados de uno solo de los antibióticos en las fechas comprendidas entre 1954 a 1956. Se ha supuesto que¹⁹ existe una sinergia de acción entre la INH y el PAS, por lo que se considera que esta asociación es la más eficaz conocida hasta la fecha de su publicación en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. El estudio comprende tres grupos, que son los siguientes:

a) Enfermos que habían sido sometidos al tratamiento previo por la INH;

- b) Tuberculosis infantil tratada anteriormente con otros antibióticos;
- c) Casos vírgenes de tratamiento anterior.

El primer grupo comprende siete casos en los que se obtiene una mejoría radiológica evidente en plazos de tiempo que oscilan entre uno y siete meses, con desaparición de cavernas existentes al comenzar el tratamiento. En los casos de tuberculosis infantil, en número de cuatro, se logró la regresión en plazos de tiempo oscilantes entre uno y tres meses, y en cuanto al tercer grupo, tratándose de enfermos afectados de graves lesiones cavitarias, en número de 21, se logró la curación en 13 y mejoría clínica manifiesta en 8. Naturalmente, resulta imposible un estudio comparativo razonable, ya que es imposible averiguar lo que habría ocurrido en estos enfermos utilizando otras asociaciones medicamentosas, y esto ocurre en general en cualquiera de los trabajos. En efecto, los casos en que se ha llegado a una resistencia bacteriana frente a los antibióticos no son favorables para el estudio de la acción medicamentosa, porque en realidad es el terreno orgánico, desfavorable, el responsable de esta situación. Según nuestra opinión, las condiciones para llegar a producirse la resistencia a los antibióticos están determinadas fundamentalmente por una infructuosa prolongación de un tratamiento que no llegó a ser eficaz; y no llegó a serlo porque el terreno del sujeto es incapaz de colaborar en la curación. Si elegimos, por tanto, sujetos que han llegado a ofrecer resistencia a los antibióticos y pretendemos con ello valorar la eficacia de otros tratamientos mediante asociaciones distintas a las que se utilizaron, hemos de reconocer que este material de enfermos es malo. A esta situación llegan la mayoría de los enfermos antes de someterse al tratamiento de los médicos especializados; y es en éstos en los que se van a iniciar los tratamientos de antibióticos solos o asociados. En general, en nuestro medio podemos decir que la mayoría de los sujetos llegan al especialista después de infructuosas pruebas de tratamientos más o menos anárquicos. Es por esto que no nos decidimos de ninguna manera a responsabilizarnos comentando trabajos en los que se estudian las asociaciones medicamentosas, ya que nunca nos atreveremos a decir de qué depende la mejoría radiológica, la negativización del esputo o la resistencia bacteriana.

Como asociaciones medicamentosas se ha propuesto ²⁷ considerar el tipo o clase de lesión tuberculosa, momento evolutivo de la misma, tratamientos anteriores a que estuvo sometido el enfermo y las posibles resistencias. En los tratamientos iniciales y en las que están en pleno brote evolutivo comienza el autor la asociación de Dihidroestreptomicina, 1 gr. por día, más INH 300 mgr. Al regresar el síndrome de impregnación tóxica propone continuar el tratamiento con la misma cantidad de INH y sólo 2 gr. por semana de Estreptomicina. Al llegar a una cantidad total de 60 gr. de ésta, se prosigue ya solamente con INH.

C. MEDICAMENTOS ACCESORIOS.

1) *ACTH y Cortisona.*—La ACTH y la Cortisona han sido empleadas en España con resultados satisfactorios en tuberculosis pulmonar propiamente dicha. Fuera de la tuberculosis pulmonar se han empleado estos productos en los tratamientos de lesiones pleurales y meníngeas.

Respecto de la tuberculosis pulmonar, la experien-

cia del autor ²⁰ se extiende hasta un número de 75 casos. Incluye formas de diversa índole y fundamentalmente las siguientes: Tuberculosis cavitarias, tuberculosis miliar, formas exudativas nodulares e infiltrativas y formas tísicas terminales. En síntesis, se puede concluir lo siguiente:

1.º En las formas cavitarias los resultados son absolutamente nulos en general, y prácticamente en ninguno se advierte una mejoría local de las lesiones. Las inflamaciones adyacentes a la caverna o reacción pericavitaria mejoran inicialmente para recaer con frecuencia tras el abandono del tratamiento. En uno solo de los casos se consiguió la curación del enfermo, con desaparición de la caverna. Esta consistía en una zona necrótica pequeña e irregular, en el seno de un bloque neumónico localizado en el campo medio del pulmón izquierdo, con abundantes bacilos en el esputo. La curación fué espectacular y se obtuvo en un período de dos semanas. Comprobación bacteriana, tomográfica y por el curso ulterior de tres años de observación sin la menor señal de recaída.

2.º En la tuberculosis miliar, que habitualmente responde rápidamente a las asociaciones de Cortisona, Hidrocortisona y ACTH y antibióticos, los resultados obtenidos son mucho más brillantes que con los antibióticos solamente, alcanzándose en un caso del autor la regresión total de los elementos miliares al cabo de nueve días de comenzar la hormonoterapia. Más brillantemente se observan los resultados en la tuberculosis miliar en las formas graves asfícticas, en las que a las pocas horas de comenzar el tratamiento, se comprueba una mejoría manifiesta de la respiración y de los síntomas generales.

3.º En las formas exudativas puras, los resultados son casi constantemente satisfactorios en breve plazo de tiempo.

4.º En cuanto a las formas tísicas, los resultados son alentadores, solamente en cuanto a la mejoría del estado general del paciente, sin que en realidad se pueda influir manifiestamente sobre el curso de la enfermedad a causa de cavernas que, como hemos dicho anteriormente, no responden al tratamiento.

En las pleuresías exudativas, los resultados son brillantísimos, y se confirma la opinión dominante en la literatura francesa.

La acción más inmediata se manifiesta sobre los síntomas generales, especialmente sobre la fiebre, que con gran frecuencia suele desaparecer en las primeras veinticuatro horas de comenzar la administración de las hormonas. Los enfermos recuperan rápidamente el apetito y engordan.

La eficacia de estos productos se extiende a aquellos casos que se habían mostrado refractarios a una mejoría bajo la acción de los antibióticos, siempre que no exista una resistencia bacteriana demostrable a los mismos. Por tanto, es necesario obtener la convicción de la sensibilidad de los gérmenes para evitar graves consecuencias. En todo caso, el empleo suficiente de los antibióticos debe estar previamente garantizado. Por lo que se refiere a la duración del tratamiento con hormonas, consideramos fundamental que las mejorías obtenidas se comprueben entre la primera y la cuarta semana y nunca se debe esperar un resultado más allá de este tiempo, si no se ha obtenido ya, por cuya razón consideramos conveniente iniciar el abandono del tratamiento hormonal al cumplirse aproximadamente este plazo o por lo menos cuando la comprobación clínica y radiológica del caso demuestre que ya no hay más mejoría posible, cosa que en casos extremos suele acontecer

no más allá del segundo mes, como máximo. Su abandono debe ser gradualmente descendente.

En las formas exudativas puras la curación o resultado eficaz del tratamiento suele ser permanente, pero cuando existen formas cavitarias, las recaídas suelen ser muy frecuentes y bastante inmediatas, incluso en pleno tratamiento antibiótico, sin que la ulterior reanudación de la administración de hormonas, si ya había terminado, pueda mejorar la situación, que suele revestir caracteres de acentuada gravedad, por lo que se plantea la necesidad de reconsiderar las indicaciones de la hormonoterapia en las formas cavitarias. Podría considerarse útil la administración de estas drogas con el fin de mejorar la situación de las lesiones con vistas a una intervención quirúrgica; pero a este respecto, es necesario hacer hincapié en que durante el período postoperatorio suelen aparecer complicaciones quirúrgicas, incluso graves, a causa de la falta de tendencia a la cicatrización de las heridas de pared y de los muñones de amputación bronquial con tendencia a las fístulas, etc. Por otra parte, si se interrumpen los fármacos en momento suficiente antes de la operación como para que en el curso postoperatorio no se presenten esas complicaciones, existiría riesgo de que una recaída impidiese la acción quirúrgica prevista.

A causa de estas consideraciones creemos que el tratamiento hormonal debe limitarse, en cuanto a la tuberculosis pulmonar se refiere, a las formas exudativas predominantes y puras y a la tuberculosis miliar, debiendo ser excluido de las formas cavitarias susceptibles de tratamiento quirúrgico y siendo admisible la administración en las formas tísicas gravísimas incurables o terminales, con fines puramente paliativos.

Por lo que se refiere a la asociación del tratamiento hormonal con los antibióticos en las meningitis, creemos interesante comentar una serie de 14 observaciones²⁸ en las que se hicieron uno o varios tratamientos, por períodos de tiempo nunca superiores a diez días, seguidos con ACTH "dépot" intramuscular, o Hidrocortisona por vía intrarraquídea. Los períodos de diez días de tratamiento eran seguidos de otros diez de descanso, repitiéndose varios ciclos en la misma forma hasta obtener la modificación de las alteraciones del líquido cefalorraquídeo. Simultáneamente se administró Estreptomicina intramuscular e INH por vía oral e intramuscular. Las dosis por día fueron las siguientes: ACTH, 50 mgr., o bien Cortisona por vía oral, 150 mgr. La Hidrocortisona intrarraquídea se administró a una dosis máxima de 12 mgr., en días alternos o dos veces por semana. No se observó ningún fenómeno de reactivación de focos tuberculosos ni intolerancia. Los autores creen que la ACTH conviene especialmente a los casos muy graves o a los tratados muy tardíamente y que en un plazo de dos meses de tratamiento antibiótico no han mejorado. Creen que la Hidrocortisona intrarraquídea está especialmente indicada en aquellos pacientes que presentan gran contenido en albúmina en líquido cefalorraquídeo o en los que tienen tendencia al bloqueo.

En el tratamiento de otras serositis se ha podido demostrar²⁹ el resultado brillante del tratamiento con ACTH y/o Cortisona, en pleuritis, peritonitis y poliserositis.

2) *La Tuberculina*.—No hemos hallado trabajos en la literatura española del período 1954-1956 que se refieran al empleo de la Tuberculina con fines terapéuticos.

D. DURACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA.

Algunos autores²¹ utilizan tratamientos a corto plazo para evitar la aparición de resistencia a las drogas y con objeto, además, según los autores, de "manejar a los enfermos bajo protección de la sensibilidad existente". Los resultados obtenidos demuestran que las lesiones recientes son las más influidas fundamentalmente por el tratamiento bacteriostático, obteniéndose un 82 por 100 de desaparición de las lesiones en los enfermos de uno a tres meses de evolución, o de 79 por 100 cuando la evolución es de cuatro a seis meses. Esta proporción disminuye a medida que avanza la edad de las lesiones, hasta el punto de que en los enfermos de más de tres años de duración no curan en ninguno de los casos. (Recuérdese, además, el trabajo numerado con 1, que demuestra que tratamientos intermitentes favorecen las diseminaciones.)

Se estudia minuciosamente la respuesta de las lesiones exudativas y cavitarias, así como la negativización de la baciloscopia y cultivos. En los grupos de formas acinodosas, excavadas, uni y bilaterales, se encontraban comprendidos 280 casos. En aquellos en que existía un componente exudativo muy importante, se comprobó una regresión con desaparición de las lesiones en el 70 por 100 "hasta donde puede seguirse por la radiografía", ya que en algunos de los casos la pieza reseca demuestra la existencia de procesos recientes que radiológicamente eran inaparentes, y que no se veían en la radiografía por ser pequeños y circunscritos. Las cavernas que cierran o no, son revelables en el 30 por 100; pero debe tenerse en cuenta que incluso la tomografía deja desapercibidas lesiones de diámetro pequeño que pueden revelarse al examen macroscópico de la pieza. La negativización de los esputos alcanzó el 60 por 100.

En el grupo de las formas neumónicas y bronconeumónicas, así como en las miliares, el número de casos fué muy pequeño, por lo que no los incluyen los autores en un estudio porcentual.

Haciendo un cómputo global de los 312 casos, obtienen un 68 por 100 de desaparición de focos activos; un 29 por 100 de desaparición de cavernas; un 76 por 100 de negativización del esputo a la investigación directa y al cultivo, añadiendo que el 80 por 100 necesita tratamiento complementario. Desgraciadamente, el tiempo de observación ulterior es muy corto, y así no es posible valorar de una manera correcta los resultados tardíos, que demostrarían si los plazos de tiempo para el tratamiento, que han sido muy breves, pueden compararse en eficacia a los que utilizaron tratamientos más prolongados.

Efectivamente, como veremos más adelante, al tratar de las recaídas con algún detenimiento, es necesario someter a los enfermos a períodos de observación por lo menos de tres años, para poder comprobar hasta qué punto el tratamiento ha sido eficaz en lo que se refiere a su duración²², ya que en nuestras observaciones hemos podido comprobar que el máximo de recaídas se encuentra justamente en el período que media entre los 24 y los 36 meses de observación. Cuando el tratamiento duró solamente cuatro meses, fuere cual fuere el tipo de antibiótico o la asociación medicamentosa, el número de recaídas fué de 80 por 100, para bajar al 41,9 por 100 cuando la duración fué de cinco a seis meses, y solamente al 24 por 100 cuando la duración fué de siete a doce meses. Estas observaciones se realizaron en

un total de 95 casos, y si los incluimos en este comentario es porque estos 95 casos estuvieron perfectamente controlados desde el comienzo hasta la terminación del tratamiento y la técnica en ellos aplicada fué correcta. Al analizar la duración media del tratamiento entre los que sufren recaídas, comparativamente con los que aparecen curados, dentro del plazo de observación señalado, se llega al siguiente resultado:

Duración media del tratamiento en los que recayeron	7 meses.
Duración media del tratamiento en los que no recayeron	8,6 meses.

Las cifras que hemos comentado anteriormente indican que las recaídas, que consideraremos más adelante, guardan una estricta relación con el tratamiento, demostrando de una manera indudable que los tratamientos intermitentes son la causa de las recaídas precoces. En este trabajo llegamos a la conclusión de que solamente deben relacionarse con la insuficiencia del tratamiento, las recaídas precoces, mas no las tardías. Ahora bien, también queremos dejar señalado que, *una vez que se ha alcanzado la curación clínica*, demostrada por tomografías, inoculación de los esputos y pruebas tuberculínicas (según el criterio umbralométrico de Liebermeister), la prosecución indefinida del tratamiento no aporta nueva protección contra las recaídas, y lo demuestra el hecho de que en tres casos de nuestro trabajo las recaídas se presentan en pleno tratamiento, después de haberse llegado a una situación equivalente a la curación clínica. Estos tres casos merecen un especial comentario. En uno de ellos, después de seis meses de tratamiento clínico con Estreptomicina e INH, apareció una recaída después de haber transcurrido un mes de la suspensión de la Estreptomicina, no obstante continuar la administración de INH. La lesión inicial de este caso era una adenopatía hiliar y una pleuritis, y la recaída mencionada se manifestó en forma de infiltración de la base del mismo lado, aun cuando debemos señalar que esta recaída regresó al reanudar la administración de Estreptomicina.

En el segundo caso la secuencia es muy similar. El tercer caso recayó de una tuberculosis apical bilateral abierta que había llegado a una fase de curación clínica por la acción de los antibióticos, simplemente al prolongar el intervalo de las inyecciones de Estreptomicina a 2 gr. por semana (anteriormente se administraban en días alternos), no obstante continuar la INH. Estos tres casos demuestran, a nuestro juicio, que al menos en ellos la acción de los antibióticos era eficaz por su presencia, y esto suscita la posibilidad de lograr una eficacia permanente en casos en los que no es posible recurrir a otros medios curativos (colapsoterapia o resecciones), o, lo que es lo mismo, que en los casos de graves formas tísicas, la prosecución indefinida del tratamiento permite lograr en algunos casos una estabilización muy prolongada de las lesiones.

Esto plantea una cuestión muy importante y que fué tratada por el autor en 20 de septiembre de 1957, en París²³, y es la de la posible eficacia de una medicación indefinida aun a pesar de la aparición de resistencias bacterianas. Si no hay posibilidad de intervención quirúrgica, la quimioterapia debe ser continuada indefinidamente, como ocurría, por ejemplo, en un caso cuyas radiografías presentábamos, en el cual se había logrado estabilizar y sostener lo-

calizadas a las lesiones desde hacía tres años. Una vez más debemos considerar que los tratamientos en los animales de experimentación no son idénticos a los de clínica, y por eso es necesario muchas veces seguir el método de tanteo clínico y la prueba terapéutica, que más de una vez da resultados más útiles que las pruebas bacterianas "in vitro". Consideramos por ello que no es necesario aumentar las dosis, sino continuar indefinidamente el tratamiento, *siempre y cuando no nos sea posible recurrir a una intervención quirúrgica que resuelva definitivamente el problema.*

Hay algún trabajo²⁴ que preconiza tratamientos combinados de corta duración antes y después de las operaciones para lograr una mayor seguridad en el curso postoperatorio, lo que evita complicaciones y asegura, junto con el reposo en cama, una mayor estabilidad en la cicatrización de las cavernas después de una colapsoterapia eficaz. Para el autor de este trabajo es necesario asociar a los antibióticos la colapsoterapia en un 15 por 100 de los casos tratados. Esta proporción nos parece baja en realidad si tenemos en cuenta que las recaídas son relativamente más frecuentes que el 15 por 100, y que en los casos en que se asocia la colapsoterapia las recaídas son prácticamente nulas²⁵. Por otra parte²⁶, este mismo autor señala que, pese a todas las asociaciones medicamentosas y correcta duración del tratamiento, sólo se logra en general la curación en el 43 por 100 de los casos, por lo que queda un 57 por 100 sin obtenerla. Los tratamientos deben durar un mínimo de doce meses.

E. TRATAMIENTO AMBULATORIO COMPARATIVAMENTE AL TRATAMIENTO HOSPITALARIO.

Hasta el advenimiento de la INH, el tratamiento ambulatorio estaba representado fundamentalmente por el neumotórax. Pero el empleo de los nuevos medicamentos antituberculosos, y muy especialmente la INH, ha hecho desaparecer prácticamente las indicaciones de neumotórax (*erróneamente, a nuestro juicio, si esto se toma como una norma general, que es lo que acontece*). A la par de esta disminución de indicaciones de neumotórax aumenta impresionantemente el número de tratamientos ambulatorios en los Dispensarios³¹. En la actualidad, el Dispensario puede así ejercer un control amplísimo de los tratamientos. Estos tratamientos llevan el riesgo de permitir a los enfermos la convivencia con los sanos durante largos períodos en que son bacilíferos.

Es indudable que el estudio de los enfermos, así como el control del tratamiento ambulatorio, son insuficientes, comparativamente, con lo que ocurre en el régimen hospitalario³⁰. Por otra parte, las condiciones de vida no suelen ser favorables, especialmente por deficientes condiciones de vivienda. Los tratamientos empleados por el autor del trabajo comentado fueron la doble o triple asociación y a las dosis habituales, y las observaciones comprenden el período desde 1948 a 1955. El análisis se refiere a un grupo de 103 casos con formas de tuberculosis predominantemente pulmonares, y se clasificaron según la clasificación de la NTA: 90 casos (87,3 por 100) correspondían a formas predominantemente exudativas. De éstos, 21 casos (20,3 por 100) son exudativas puras; 69 casos (66,9 por 100), mixtos (productivo-exudativa). Aparte de éstos, había 11 (13,6 por 100) con formas fibroproductivas, con cavernas en todos ellos. Los resultados que refiere el autor del

trabajo son muy brillantes, ya que menciona un elevado porcentaje de curaciones. Bien es cierto que empleó asociación colapsoterápica cuando fué necesario, logrando mediante este proceder hasta un 90,4 por 100 de curaciones en las formas exudativas puras y 72,4 por 100 en las exudativo-productivas. No hubo ni uno solo de curación en las formas fibro-productivas. Las cifras indicadas están muy próximas a las mencionadas en nuestro trabajo ya comentado ²² cuando se asoció el neumotórax y los antibióticos. El notable acortamiento del tiempo de curación frente a los regímenes clásicos es suficiente para permitir preconizar el tratamiento ambulatorio como muy eficaz, y muy especialmente cuando la pesquisa sistemática permite descubrir precozmente casos en los que iniciar rápidamente un tratamiento. De todos modos, si comparamos los resultados obte-

nidos en los casos que hicieron reposo a domicilio con los de los que no lo hicieron, podemos convencernos del valor de este último, como ya hemos visto antes que también lo tiene la colapsoterapia gaseosa combinada, como un elemento de gran valor para los tratamientos ambulatorios. (Insistimos en señalar el riesgo epidemiológico de los bacilíferos ambulantes.)

Son muy interesantes estas observaciones; pero para una correcta valoración debería señalarse con detenimiento el tipo de lesión de todos y cada uno. Parece ser que cuando se revisan más trabajos sobre el tratamiento ambulatorio se advierte un hecho que podría parecer paradójico. Por ejemplo, en un grupo de 131 casos, de los cuales en 88 se hizo el tratamiento hospitalario y en 43 se empleó el régimen ambulatorio ³², se llega a la conclusión que expresa el cuadro siguiente:

	Tipo de lesión	Curación o inactivación	Gran mejoría	Regresión moderada	Sin variación	TOTAL
Tratamiento hospitalario.	Unilaterales	13 (35,1 %)	9 (24,3 %)	9 (24,3 %)	6 (16,12 %)	37
	Bilaterales	8 (15,6 %)	9 (17,6 %)	21 (41,7 %)	13 (25,4 %)	51
Tratamiento ambulatorio.	Unilaterales	7 (35 %)	4 (20 %)	6 (30 %)	3 (15 %)	20
	Bilaterales	5 (21,7 %)	5 (21,7 %)	6 (26 %)	7 (30,4 %)	23

Así se obtiene que entre los 88 sometidos a régimen hospitalario se obtuvieron 21 curaciones, lo que supone aproximadamente un 21,6 por 100, y sumando los que tienen gran mejoría se llega al 44,3 por 100, mientras que entre los que fueron tratados ambulatoriamente (en número de 34) curan 12 (27,6 por 100), y sumando los que tienen gran mejoría se alcanza el 48,8 por 100. Estas cifras son muy similares entre sí, con ligera ventaja para el tratamiento ambulatorio. Esto puede explicarse, o bien por el azar, dado que el número de observaciones es corto para concederle valor real estadístico, o bien depende, tal vez, de que lógicamente son sometidos a tratamiento ambulatorio sujetos que tienen lesiones menos graves que los que reciben tratamiento hospitalario.

En cualquier caso aparece bien cierto en todos los trabajos que los tratamientos ambulatorios son altamente eficaces, y su único defecto es la posibilidad de diseminar la enfermedad en su ambiente.

F. RESISTENCIA BACTERIANA.

1) *Significación clínica de la resistencia.*—Algunos estiman que la eficacia terapéutica en la clínica persiste aún a pesar de la aparición de la resistencia bacteriana ²⁴, considerando que las drogas antituberculosas pueden proteger indefinidamente al organismo humano enfermo. Esto es cierto en algunos casos, como en uno nuestro ²³; pero en general nuestra impresión es que cuando aparece la resistencia, a lo único que se puede aspirar es a sostener la enfermedad en un estado de equilibrio, pero sin poder lograr la curación. El autor antes comentado ²⁴ estima como muy conveniente prolongar durante años la terapéutica con INH, una vez lograda la estabilización. Sin embargo, hay un documentado e interesante trabajo (ya mencionado anteriormente con el

número ¹³ del índice bibliográfico) cuyo autor insiste en señalar que el laboratorio debe representar un papel importante para conducir el tratamiento. Las experiencias demostrativas son las siguientes:

Dos lotes de ratones son inoculados, uno de ellos con bacilos de Koch humanos, raza Mirzahi, estreptomycindependientes, y el otro con la variedad sensible de la misma raza bacilar. El primero sufre una tuberculosis grave y evolutiva, mientras que el segundo sobrevive largo tiempo. Utilizando cobayas se confirma también la ineficacia del tratamiento en los inoculados con la cepa estreptomycindependiente. Cree el autor que la discordancia entre los puntos de vista de la clínica y del laboratorio depende del hecho conocido de que los bacilos procedentes de lesiones distintas del mismo enfermo, cuando se hacen resistentes, no lo hacen ni al mismo tiempo ni en el mismo grado. Los bacilos procedentes de las cavernas son los que con mayor intensidad y rapidez adquieren esta propiedad. Debe tenerse en cuenta que son precisamente los bacilos procedentes de las cavernas y eliminados con la expectoración los que más frecuentemente son enviados al laboratorio, y así se interpreta como resistentes a todos los que existen en el enfermo, siendo tal vez sólo resistentes los que se han analizado y no los que restan en las otras lesiones. Pero en el apartado 2.º veremos una explicación de estos hechos.

Parece demostrada la atenuación de virulencia de los bacilos isoniazidorresistentes ³³, aun cuando existe la posibilidad de que nuevamente se adquiriera la virulencia; pero cree el autor que la adquisición de virulencia va acompañada de la pérdida de resistencia a la INH.

2) *Métodos para valorar la resistencia.*—El mismo autor ³³ cree que la utilización del medio de Dubos para medir la resistencia bacteriana no es co-

recta. Con este medio de cultivo se obtienen crecimientos rápidos y homogéneos. La adición de Tween 80 determina que los antibióticos, disueltos en este medio, penetran en el bacilo con gran facilidad por toda su superficie, por lo que las titulaciones de resistencia dan cifras muy bajas. Por esta razón el autor prefiere prescindir de este medio y utilizar los sólidos al huevo y sin calentamiento del antibiótico, a fin de adoptar las condiciones más parecidas a las que se encuentran en el organismo.

El autor parte de los siguientes principios: 1.º En un enfermo tratado con INH, cada una de sus vísceras puede contener bacilos de Koch con distintos grados de virulencia.—2.º En los cultivos puros se hallan mezclados bacilos de distinta sensibilidad a la INH.—3.º Al emitir un informe sobre la resistencia, los bacteriólogos señalan el límite de los bacilos más resistentes, sin indicar la proporción centesimal en que éstos se encuentran mezclados con otros más sensibles.—4.º A pesar del informe "resistente" emitido por el laboratorio, el clínico observa que el enfermo sigue mejorando con la administración del medicamento.—5.º Las concentraciones del antibiótico en la sangre del paciente, que son las que se toman como base de estudio, no son las mismas probablemente que las que llegan a estar en contacto con los bacilos en las lesiones.—6.º Como sólo en ciertos casos se observa un paralelismo entre la resistencia "in vitro" y los resultados clínicos, los fisiólogos siguen el criterio de continuar la administración de INH mientras el enfermo responda al tratamiento, aunque el laboratorio encuentre bacilos resistentes.

El calificativo de "isoniazidorresistencia" debe aplicarse pocas veces a los bacilos cuya resistencia está en la zona de litigio de las 0,2 a 1 gamma, debiéndose concretar el laboratorio a determinar los límites de la sensibilidad; por ejemplo: "El bacilo X resultó sensible a la INH a partir de 0,5 gammas por centímetro cúbico."

Cree el autor que es necesario llegar a definir la proporción centesimal en que se hallan los bacilos con distintas resistencias mezclados en un mismo producto tuberculoso. La valoración de esta proporción centesimal explicará por qué un enfermo mejora con INH, a pesar de encontrarse en sus esputos bacilos con elevada resistencia. Para aproximarse a este ideal, el autor examina los bacilos pasándolos por distintas concentraciones del antibiótico. Para tal observación siembra los bacilos (esputo bacilífero) en una serie de tubos que contienen el medio adecuado (Herrold, Loewenstein, Petragiani) y a los que se añade el antibiótico a concentraciones crecientes, expresados en gammas por c. c. de medio de cultivo. Las concentraciones crecientes comienzan en el tubo II, siendo el primero (I) el testigo, sin antibióticos y con cantidades sucesivas de 0,1, 0,2, 0,5, 1, 10, 50, 100. En el tubo primero, que es el testigo, deben estar las colonias lo suficientemente aisladas para su cómputo. Considerando, teóricamente, al número de colonias de este tubo como 100, se puede conocer fácilmente el porcentaje de colonias que se han obtenido en los restantes. Así, por ejemplo, el informe de resistencia a la INH de un bacilo "A" a la vista de los resultados obtenidos, sería el siguiente: Resistentes a 0,1 gamma, 65 por 100; a 0,2 gammas, 13 por 100; a 0,5 gammas, 0 por 100. Sensibles a 0,1 gamma, 35 por 100; a 0,2 gammas, 87 por 100; a 0,5 gammas, 100 por 100. Así, aunque con 0,2 gammas vive el 13 por 100, sabemos que han sido des-

truidos 87 por 100. Se trata, por tanto, de un germen sensible a la INH, aunque procede de un enfermo sometido a tratamiento.

Otro ejemplo con mayor resistencia sería el siguiente:

Resistentes a 0,1 gammas, 100 por 100; a 0,2 gammas, 82 por 100; a 0,5 gammas, 27 por 100; a 1 gamma, 6 por 100; a 10 gammas, 0 por 100.

Sensibles a 0,1 gammas, 0 por 100; a 0,2 gammas, 18 por 100; a 0,5 gammas, 73 por 100; a 1 gamma, 94 por 100; a 10 gammas, 100 por 100.

Este germen puede calificarse de una resistencia media.

Por último, otro muy resistente sería el siguiente, procedente de un enfermo largamente tratado con INH:

El antibiograma ofrece los siguientes datos:

Resistentes a 0,1 gammas, 95 por 100; a 0,2 gammas, 92 por 100; a 0,5 gammas, 88 por 100; a 1 gamma, 35 por 100; a 10 gammas, 16 por 100; a 50 gammas, 15 por 100; a 100 gammas, 11 por 100; a 1.000 gammas, 0,5 por 100.

Sensibles a 0,1 gammas, 5 por 100; a 0,2 gammas, 8 por 100; a 0,5 gammas, 12 por 100; a 1 gamma, 65 por 100; a 10 gammas, 84 por 100; a 50 gammas, 85 por 100; a 100 gammas, 89 por 100; a 1.000 gammas, 99,5 por 100.

¿Cómo explicar la mejoría que se seguía obteniendo en la clínica cuando se decía que los bacilos del enfermo resistían hasta 100 gammas de INH? Nos lo explicamos porque cuando la proporción de bacilos sensibles es grande aun para dosis bajas de antibióticos, sigue produciéndose una importante limpieza bacteriana, precisamente de los bacilos sensibles que son los más virulentos.

3) *Evitación de la resistencia.*—Son varios los trabajos (que no reseñamos por ser todos coincidentes) que proponen las asociaciones dobles para evitar la resistencia, y especialmente INH + Estreptomina, INH + PAS. Es muy interesante señalar que hay gran coincidencia en proponer tratamientos intensos a fin de lograr el máximo resultado en el menor tiempo posible y asociar rápidamente los métodos activos (neumotórax, resecciones, etc.)^{25, 26, 27.}

Atenuación de la virulencia en los bacilos resistentes^{28.}—Virulencia y resistencia no se hallan en una proporción inversa matemática exacta. Los bacilos resistentes a más de 50 gammas tienen una atenuación constante. Así se explica que no haya prácticamente siembras en sujetos tratados largamente aunque sigan conservando sus cavernas profusamente bacilíferas. Sin embargo, en la zona media entre las 5 y las 20 gammas puede estar conservada la virulencia.

La resistencia adquirida a la INH no es tan fija e inalterable como la obtenida con la Estreptomina.

G. RECAÍDAS.

1) Se han revisado²² 2.279 sujetos que fueron afectados de recaídas en periodos variables después del tratamiento. El estudio se dividió en dos partes: una primera que comprendía 2.184 sujetos cuyo tiempo de observación se extendía hasta dos años después de la suspensión del tratamiento, y 95 que fueron seguidos hasta más allá de cuatro años. En el primer grupo de observación, el número de recaídas fue aproximadamente de un 10 a 11 por 100, mientras que el segundo alcanzó hasta 35,7 por 100, demos-

trándose en este grupo que el porcentaje de recaídas entre los dos años de terminación del tratamiento y a los cuatro o cinco años, el porcentaje es de 27,4 por 100. Analizando las recaídas por grupos de observación, comprendiendo los intervalos de tiempo de uno, dos, tres, cuatro y cinco años, se demuestra que precisamente en el grupo de sujetos observados hasta los tres años, el mayor número de recaídas se encuentra en el tercer año y por partes iguales en el segundo y cuarto y en el primero y quinto. Esto significa que para una correcta valoración de recaídas no son utilizables más que las estadísticas que comprenden tiempo de observación suficientemente prolongado. Creemos necesario señalar que debe establecerse una diferencia entre las recaídas inmediatas a la suspensión del tratamiento u originadas en el curso del mismo, y las nuevas lesiones que pueden aparecer en plazos de observación más largos, ya sobre el mismo lugar del pulmón donde residieron las antiguas lesiones o en lugares distintos.

En el primer grupo de 2.184 sujetos, los tratamientos empleados no siempre fueron correctos, ya que un número bastante elevado procedía de medios rurales donde habían seguido patrones desordenados de tratamiento. En 965 enfermos, la Estreptomina se asoció al PAS y a la INH, mientras que en los restantes no se pudo determinar con exactitud. Puede considerarse que se emplearon los siguientes regímenes:

Estreptomina sola, en	10 %	de los casos.
Estreptomina-PAS, en	20 %	— —
Estreptomina-INH, en	40 %	— —
Estreptomina-PAS-INH, en..	25 %	— —
INH - PAS, en	5 %	— —
INH sola, en	5 %	— —

En los análisis estadísticos se encontraron recaídas repartidas por igual entre los tratamientos completos y los incompletos, ya que 138 sujetos (entre los recaídos) habían seguido tratamientos insuficientes, y 142, tratamientos razonables. También hay que señalar que entre los curados y no recaídos ha habido un elevado porcentaje, imposible de calcular, en los que el tratamiento fué incompleto.

8,6 por 100 tuvieron recaídas durante los primeros tiempos después del abandono del tratamiento, mientras tuvieron nuevas lesiones en lugares distintos, tardamente en los primitivamente afectos, 3,2 por 100. En 34 sujetos en los que se empleó la colapso-terapia juntamente con el tratamiento antibiótico, el número de recaídas fué solamente de 5,8 por 100 (solamente se trataba de dos casos en los que el reposo fué suficiente). Pero en los otros 32, que se trataron correctamente, la curación sin recidivas fué la regla.

En relación con la categoría de las lesiones se estudiaron las recaídas, demostrándose que éstas se encontraban entre las formas mínimas en 7,4 por 100, entre las moderadas en 9 por 100 y entre las avanzadas en 25 por 100, demostrándose así lo que cabe esperar. Es muy significativo el hecho de que las llamadas formas mínimas hayan recaído en 7,4 por 100, lo cual demuestra que no son tan mínimas en realidad como podría parecer por el criterio radiológico. En cambio, las formas moderadas llegan al porcentaje de 9, que es muy poco mayor que de las mínimas, lo cual se explica fácilmente porque en este grupo de formas moderadas se incluyen habi-

tualmente lesiones predominantemente exudativas, que son más fácilmente atacables por los antibióticos.

Por lo que se refiere a la duración del tratamiento, no cabe duda de que cuando el tiempo ha sido demasiado corto no puede hablarse de recaídas, ya que no ha habido tiempo para la curación; pero cuando se ha logrado la curación antes de abandonar el tratamiento o justamente en ese momento, y se observa a los enfermos hasta un período superior a los cinco años, el número de recaídas viene a ser aproximadamente el mismo entre los que abandonaron el tratamiento en el momento de la curación clínica y los que la prolongaron mucho tiempo después de ésta. Así, por ejemplo, en el grupo de casos que analizábamos hace un momento, solamente hubo interrupción prematura de la Estreptomina o disminución de sus dosis en nueve casos.

En un grupo de 95 casos, la observación se prolongó más allá de los 48 meses y se pudo obtener una idea más cierta de la relación entre la duración del tratamiento y las recaídas. Así, cuando el tratamiento duró solamente cuatro meses, recayeron el 80 por 100; cuando duró de cinco a seis meses, el 49 por 100; cuando duró de siete a nueve meses, el 24 por 100. De esta manera se demuestra que la mayoría de los resultados depende de la mayor duración del tratamiento, pero sin que se excluyan, ni mucho menos, las probabilidades de recaída.

Se pudo comprobar que la tendencia a las recaídas precoces se presenta más fácilmente cuando el tratamiento es breve y, en cambio, las recaídas son más tardías cuando se prolonga más el tratamiento. La duración media del tratamiento en los que recayeron fué de siete meses, y la de aquellos que no sufrieron recaídas fué de 8,6 meses. Así se puede demostrar que la duración del tratamiento sólo debe considerarse hasta el momento de la terminación por la curación clínica. Todos los casos estudiados habían llegado a esta situación de curación clínica, salvo un pequeño número que recayeron durante el tratamiento. Sigue quedando en litigio la utilidad de prolongar el tratamiento o no después de llegada esta fase.

Quedan, naturalmente, excluidos de estos análisis los tratamientos indefinidos en sujetos que no han alcanzado la curación y en los que está justificada esta prosecución indefinida. Pero no consideramos por el momento que sea razonable continuar indefinidamente un tratamiento en sujetos que han llegado a la curación clínica o en los susceptibles de intervención quirúrgica. No obstante esto, deberían analizarse detenidamente los sujetos cuyas lesiones iniciales tenían una extensión más allá de la que se puede considerar como moderada. Tenemos la impresión de que las recaídas en su conjunto dependen del sujeto mucho más que de los tratamientos, ya que creemos que es bien cierto que, abstracción hecha de las formas miliares de diseminación, los casos que alcanzan una curación clínica por la medicación antibiótica son poco más o menos similares a los que antiguamente lograban el mismo resultado con los medios clínicos, bien que se haya curado en mucho menos tiempo. Por esta razón creemos que es importante conservar la denominación de recaída para las que suceden durante o inmediatamente después del tratamiento sobre los mismos lugares de las primitivas lesiones y, por el contrario, recidivas, para los casos en que después de largos períodos de observación aparecen lesiones nuevas que pueden in-

interpretarse como reinfección en el sentido estricto de la palabra. Podría considerarse que las recaídas son una demostración de insuficiente curación, mientras que las recidivas deberían interpretarse como debidas a la receptividad del sujeto.

2) Las recaídas se han dominado incompletamente con los antibióticos²², porque en un total de 34 casos, en los que se pudo hacer un estudio detenido, se logró la curación sólo en 16. Es interesante que en los casos en que la recaída fué tardía y localizada en lugar distinto de la primitiva lesión, se logró la curación en todos. No se logró, en cambio, en los que la recaída fué precoz y precisamente sobre el antiguo foco, sino solamente en un 30 por 100 de los casos. En cuatro fué necesario iniciar la colapso-terapia, mientras que en otros 14 continuó la evolución de la enfermedad al no ser aceptado por los enfermos la intervención quirúrgica.

Es necesario señalar las dificultades que se presentan en la clínica para lograr una correcta calificación de "curación clínica". Hemos visto que las recaídas guardan relación con la duración del tratamiento, entendiendo por duración correcta la que alcanza hasta la curación clínica. Hemos podido comprobar una relación casi lineal de las recaídas con la duración del tratamiento en períodos hasta de cuatro a seis meses y de seis a doce meses; pero no hemos podido encontrar la misma relación entre la duración del tratamiento de más de doce meses y la proporción de las recaídas, ya que, como hemos visto, entre los que recayeron y los que no sufrieron recaída hubo una proporción aproximadamente igual de tratamientos correctos e incorrectos. Esto indica que, una vez alcanzada la curación clínica, como ya hemos visto, la prosecución indefinida del tratamiento no proporciona nueva protección contra las recaídas, a no ser, naturalmente, que el tratamiento se prolongase por toda la vida. Pero, por otra parte, también hay casos, si bien muy pocos, en los que la recaída se produce también durante el tratamiento.

Es muy frecuente que se presenten recaídas en los casos en que existieron cavernas, lo cual indica que con toda seguridad tales cavernas no llegaron a cerrarse, y si lo parecía fué por la insuficiencia de los métodos exploratorios. Debe tenerse en cuenta que nosotros no consideramos como curación el estado de la llamada "caverna detergida". Hemos visto, por el contrario, que entre las formas infiltrativas y exudativas puras, las recaídas son prácticamente inexistentes.

Como síntesis de lo que hemos señalado, podríamos decir que los antibióticos determinan la curación definitiva solamente en los casos en los que la curación se obtiene por los métodos clásicos, aun cuando los antibióticos logren la regresión del proceso en un plazo de tiempo mucho más corto. Al hacer esta consideración dejamos completamente aparte los casos en los que se impide la muerte, pero no se obtiene la curación.

En los casos en los que se obtuvo la curación de las recaídas, por medio de los antibióticos, sabemos que los bacilos eran sensibles aun cuando en la mayoría de ellos no se pudo llevar a cabo la determinación.

OTROS TRABAJOS.

Sobre la histopatología en relación con los tratamientos antibióticos, ya sea en el animal de experimentación o en las piezas de resección, se ha podido comprobar²⁴ la hialinización fácil y frecuente del

tejido fibroso. Se producen también ampollas pseudo-quísticas y enfisema consecutivos a la endoarteritis y atrofia subsiguiente. También se ha encontrado²⁵ una gran abundancia de células epiteliales y gigantes. Las metaplasias son interpretadas por el autor comentado como consecutivas a la desintegración del bacilo tuberculoso por la acción de los antibióticos y a su pérdida de virulencia, a más de la reacción que los propios medicamentos determinan sobre el tejido.

Sobre las modificaciones morfológicas determinadas por los antibióticos sobre el bacilo de Koch, aparte de los trabajos ya mencionados^{13, 14}, se ha investigado este mismo aspecto de la cuestión²⁶ por el método clásico de Ziehl. Los bacilos van cambiando de aspecto a medida que proceden de medios de cultivo a los que se han agregado cantidades progresivas de antibióticos y quimioterápicos. A medida que aumenta la concentración, disminuye el número de gérmenes que toman el Ziehl en un tiempo relativamente pequeño (dos a seis días). Esta pérdida del poder de coloración es, en cierto modo, reversible, si no se mantiene durante mucho tiempo a las cepas en contacto con los antibióticos y se les reintegra a un medio adecuado.

Los bacilos procedentes directamente de enfermos afectados de meningitis muestran un aspecto normal antes del tratamiento antibiótico o antes de transcurrida una semana del mismo; pero a partir del 10 al 15 día de tratamiento se encuentran modificaciones. Se ven bacilos abultados, pálidos, con granulaciones muy bien recordadas y delimitadas. Otros muchos son normales. A los 25 ó 30 días del tratamiento casi todos los bacilos presentan el aspecto indicado y han perdido, prácticamente todos, su ácidorresistencia. Al mismo tiempo pueden verse formaciones cocáceas, diplococos o cocos aislados, de los cuales unos son ácido-alcohol resistentes y otros no. Pasado un par de meses, y si el tratamiento ha sido eficaz, sólo suelen encontrarse formaciones cocáceas escasas (mono o diplocócicas) que no toman el Ziehl y muy difíciles de identificar, ya que no se parecen en nada al clásico bacilo de Koch. Pero lo que resulta más interesante es el cambio del poder patógeno. Utilizando material procedente de enfermos en tratamiento entre tres y seis meses, cuando por su curso se supuso que sus gérmenes se encontraban en la fase de formaciones mono o diplocócicas mencionadas, se procedió en la forma siguiente: Se tomaba el material patológico (líquido cefalorraquídeo, contenido gástrico u orina) y se le sometía a cataforesis. Una vez terminada ésta, se tomó el material del polo positivo y se inoculó o se sembró. Los resultados demuestran que el germen tuberculoso, en las condiciones estudiadas, presenta un cierto pleomorfismo, ya que de esas formas cocáceas no ácidorresistentes se obtienen bacilos típicos en los cultivos y a veces en las inoculaciones animales. Las lesiones determinantes de la muerte no tienen absolutamente ningún carácter específico, ya que no se parecen absolutamente en nada a las tuberculosas. Esto tiene, además, el interés de demostrar que aun después de desaparecidos los bacilos, a los métodos clásicos de investigación, pueden conservar su poder patógeno y su capacidad de revertir de nuevo a formas bacilares típicas.

BIBLIOGRAFIA

1. A. SAENZ, Jr.—Hoja Tisiológica (Uruguay), 14, 11, 1954.
2. A. SAENZ Sr.—Actas XIII Conferencia Unión Internacional contra la Tuberculosis, Madrid, 1954, 319.
3. PURRIEL y cols.—Actas XIII Conferencia Unión Internacional contra la Tuberculosis, Madrid, 1954, t. I, 307.

4. PURRIEL y cols.—Tórax (Uruguay), 131, 5, 1954.
5. Idem id.—Tórax (Uruguay), 131, 109, 1954.
6. Idem id.—Tórax (Uruguay), 4, 116, 1955.
7. Idem id.—Tórax (Uruguay), 4, 267, 1955.
8. Idem id.—Hoja Tisiológica (Uruguay), 15, 229, 1955.
9. Idem id.—Hoja Tisiológica (Uruguay), 15, 316, 1955.
10. E. SANCHEZ CUESTA.—Rev. Esp. de Tuberc., 23, 479, 1954.
11. PARTARROYO.—Rev. Esp. de Tuberc., 23, 1, 1954.
12. L. MERINO ZUMENAGA.—Enfermedades del Tórax, 117, 1955.
13. PÉREZ PARDO.—Actas XIII Conferencia Unión Internacional contra la Tuberculosis, I, 195, 1954.
- 13 bis.—XALABARDER.—Actas XIII Conferencia de la Unión Internacional contra la Tuberculosis, 201, 1954.
14. XALABARDER.—Symposium Ciba, 3, 19, 1955.
- 14 bis.—HERNÁNDEZ DÍAZ.—Enfermedades del Tórax, 119, 1953.
15. ZAPATERO y cols.—Rev. Esp. de Tuberc., 24, 1, 1955.
16. POZUELO ESCUDERO.—Bol. Inst. Patol. Méd. (Marañón), 7, 130, 1954.
17. VILAR DE LA PEÑA.—Rev. Esp. de Tuberc., 24, 83, 1955.
18. NAVARRO y cols.—Rev. Esp. de Tuberc., 24, 570, 1955.
19. RODRÍGUEZ PIÑERO.—Rev. Esp. de Tuberc., 23, 271, 1954.
20. ALIX y ALIX.—Anales Academia Médico Quirúrgica, 1956.
21. SENTIES, ISABEL CASTAÑEDA, J. L. RAMÍREZ REYES y LUIS ALCALÁ VALDÉS.—Rev. Mex. de Tuberc. y Apar. Resp., 16, 359, 1955.
22. ALIX y ALIX.—Rev. Clin. Esp., 59, 390, 1955.
23. ALIX y ALIX.—Bull. de l'Union Internat. contre la Tuberculose, 27, 241, 1957.
24. S. MILLANÉS.—Actas XIII Conferencia de la Unión Internacional contra la Tuberculosis, 242, 1954.
25. CIVIL INGLÉS.—Rev. Esp. de Tuberc., 25, 27, 1956.
26. Idem.—Rev. Esp. de Tuberc., 25, 52, 1956.
27. Idem.—Anales Ciudad Sanatorial de Tarrasa, I, 109, 1956.
28. BUYLLA y LLAVONA.—Rev. Clin. Esp., 60, 25, 1956.
29. CERVILÁ.—Rev. Clin. Esp., 63, 375, 1956.
30. SARNÁ, CURBELLO DE MALET y TRENCH.—Hoja Tisiológica (Uruguay), 15, 187, 1955.
31. R. VARGAS MACHUCA.—Rev. Per. de Tuberc., 16, 85, 1956.
32. J. J. CARBAJO.—Actas XIII Conferencia de la Unión Internacional contra la Tuberculosis, II, 71, 1954.
33. PÉREZ PARDO.—Enfermedades del Tórax, VII, 37, 1958.
34. J. ABELLÓ.—Actas XIII Conferencia Internacional contra la Tuberculosis, I.
35. Idem.—Rev. Esp. de Tuberc., 25, 455, 1956.
36. A. MIGUEL MARI.—Rev. Esp. de Tuberc., 25, 411, 1956.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Carbutamida en la esquizofrenia.—Se ha visto que la carbutamida tiene una acción euforizante y antialucinatoria. FROST (*Brit. Med. J.*, 1, 381, 1958) refiere resultados muy alentadores en el tratamiento de la esquizofrenia con esta droga. Administra a 60 enfermos con esquizofrenia 1.5 gr. de carbutamida al día, durante tres días, seguidos de un período de descanso de cuatro días; repite este régimen durante cuatro semanas, evitando que los enfermos se hagan hipoglucémicos durante el tratamiento. De los 60 enfermos, 45 fueron dados de alta recuperados o mejorados, pero cuatro de ellos fueron ingresados ulteriormente para hacerles otro tratamiento. No se observaron efectos tóxicos durante el tratamiento, y como se administró liberamente glucosa fueron muy tenues los ataques hipoglucémicos.

Prednisona en la púrpura trombocitopénica idiopática.—DAMESHEK y cols. (*JAMA*, 166, 1.805, 1958) han utilizado la prednisona en el tratamiento de 30 enfermos con púrpura trombocitopénica idiopática, de los que 11 pertenecían a la forma aguda y 19 a la crónica. La dosis inicial osciló entre 20 y 150 mgr. diarios por vía oral. Los resultados oscilaron entre la falta por completo de respuesta y la remisión permanente, sin necesidades de tratamiento ulterior. En 22, de los 30 casos, el recuento de plaquetas ascendió desde los valores bajos iniciales a la normalidad en 6 a 150 días. Fué necesario un ajuste individual de la dosificación. Las dosis de mantenimiento variaron de 2,5 a 15 mgr. diarios, pero en ocho enfermos fué posible suspender la prednisona después de haberse normalizado el recuento de plaquetas. Se realizó la esplenectomía en cinco enfermos, pero sólo se consiguió la remisión completa en un caso. Estos resultados llevan a la conclusión de que en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática debe dársele importancia primordial a la terapéutica con prednisona y las transfusiones, reservándose la esplenectomía para los casos graves que no responden a la terapéutica médica.

PAM en la intoxicación por alquil-fosfato.—NAMBA e HIRAKI (*JAMA*, 166, 1.834, 1958) han podido demostrar en cinco casos el rápido efecto antagonista del PAM (pizidina-2-aldoxima metoyoduro) en la intoxicación por alquil-fosfato. Se trataba en todos ellos

de trabajadores del campo que habían estado haciendo pulverizaciones con parathion. Las determinaciones de colinesterasa, tanto en el suero como en los hematíes, demostraron claramente el efecto inhibitorio del parathion sobre el enzima. La administración intravenosa de PAM hizo desaparecer instantáneamente algunos de los síntomas y las determinaciones de colinesterasa demostraron la reactivación del enzima. El PAM demostró su eficacia tanto con la administración oral como parenteral, y puede darse en dosis adecuadas sin efectos colaterales desagradables. También hizo desaparecer los síntomas, como la fasciculación muscular, que no se mejoran por la atropina.

Oximas en la intoxicación por anticolinesterásicos. GROB y JOHNS (*JAMA*, 166, 1.855, 1958) han podido ver que la administración intravenosa de 1-2 gr. de piridina-2-aldoxima (2-PAM) o diacetilmonoxima (DAM) mejora la impotencia muscular generalizada producida por los compuestos anticolinesterasa de amonio cuaternario o de fósforo orgánico en sujetos normales y en los enfermos con miastenia gravis. Estas oximas son remedios útiles, que apoyan a la atropina en el tratamiento de la intoxicación anticolinesterasa, y disminuye la toxicidad de esta última droga durante la respiración artificial y la intubación endotraqueal. Es necesario una administración precavida en enfermos miasténicos, en los que el sobretratamiento con oxima hace descender la potencia muscular al nivel basal existente antes de la administración del compuesto anticolinesterasa.

ACTH en el síndrome de Stokes-Adams.—En el momento actual contamos con muy pocas medidas para el tratamiento de los ataques de Stokes-Adams; sólo los adrenérgicos y la atropina o derivados se vienen usando ampliamente, pero con frecuencia no tienen efecto o producen solo una mejoría transitoria. LITCHFIELD y cols. (*Lancet*, 1, 935, 1958) refieren tres casos que no respondían al tratamiento habitual y, basándose en que su bloqueo cardíaco posiblemente era una consecuencia de la inflamación del fascículo de His, decidieron ensayar la ACTH. Los resultados fueron brillantes, y a las pocas horas de iniciar las inyecciones de ACTH desaparecieron por completo los ataques.