

REVISIONES TERAPEUTICAS

EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS (ESPECIALMENTE LA PULMONAR) POR MEDIO DEL USO COMBINADO DE LOS CORTICOESTEROIDES

J. ALIX.

Director del Centro Colapsoterápico.
Madrid.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

El interés que modernamente adquiere, cada vez más, el tema, nos induce a publicar un análisis del mismo, que dividiremos en dos partes. La primera, que es la presente, se refiere a un examen general de nuestros conocimientos sobre la materia, y la segunda, que aparecerá ulteriormente, será un estudio de nuestra casuística.

PARTE I

INTRODUCCIÓN.

La medicación antiinflamatoria hormonal (ACTH, cortisona y derivados más modernos) estaba, hasta hace muy poco tiempo, totalmente contraindicada en la tuberculosis, y muy especialmente en la pulmonar. Tanto con el empleo de estos medicamentos, como con otros de acción antiinflamatoria también (butazolidina, derivados del ácido salicílico, pirazonas, mostazas nitrogenadas, etc.) se podía observar, cuando se aplicaba al tratamiento de algunas enfermedades, especialmente de la artritis reumatoide o de otras enfermedades del colágeno, la aparición de brotes tuberculosos de una tendencia evolutiva muy elevada, que derivaban con mucha frecuencia hacia las formas hematógenas generalizadas, causantes de la muerte de los enfermos en un plazo muy breve, o que conducían a graves situaciones de evolución más crónica, pero casi siempre irreversibles. Sin embargo, el empleo cuidadoso y con prudente dosificación de los medicamentos antitérmicos y antiflogísticos y, muy especialmente, el piramidón, preconizado hace muchos años por ICKERT, había demostrado ya una acción muy notable en algunas formas exudativas y, principalmente, en las pleuresias, de lo que llegamos hace años a recoger una buena y favorable experiencia, no solamente en las primitivas, sino también las paraneumotorácticas o en las consecutivas o inmediatas a una intervención intrapleural (toracoscopia, por ejemplo).

La acción antiinflamatoria de los medicamentos antipiréticos se ejercería para ICKERT por el intermedio de una disminución de la permeabilidad vascular periférica, consecutiva a la acción del fármaco sobre los centros mesencefálicos, y no solamente sobre el centro térmico, sino sobre los inmediatos, en la vecindad del tercer ventrículo y, muy particularmente, sobre los centros vasomotores.

Hechos ulteriormente adquiridos han venido a de-

mostrar que la acción antiinflamatoria de estos medicamentos puede equipararse, en cierto modo, a la determinada por la ACTH, cortisona y sus derivados sobre la permeabilidad vascular.

Desde hace mucho tiempo es conocida la importancia trascendental de las reacciones hiperérgicas en la evolución y desarrollo de las formas anatómicas y biológicas de la tuberculosis en cualquiera de sus localizaciones. También es perfectamente conocida de todos los tisiólogos la discusión habida entre los defensores del papel favorable de la alergia en tuberculosis (PAGEL), y los que con RICE RICH a la cabeza, sostienen y sostienen que la alergia es perjudicial para el organismo del enfermo. No cabe duda de que las dos tendencias tienen sólidos puntos de apoyo en sus argumentos, según los respectivos puntos de vista de sus defensores y según el concepto que se tenga de lo que es evolución favorable de la enfermedad general o de sus manifestaciones puramente locales. Si partimos de la base de los experimentos de LURIE, inyectando bacilos en suspensión en agar a los animales de experimentación, debemos aceptar, de acuerdo asimismo con SCHWARTZ y BIELING, que la alergia representa un eficaz mecanismo defensivo del organismo al favorecer la formación de un barrera fibrinosa alrededor del foco infeccioso que impide o, al menos, dificulta la evasión de los bacilos hacia otros territorios. Sin embargo, es cierto que tiene también razón RICH al sostener que si no hubiera reacción hiperérgica tisular, no se produciría la fusión o destrucción de los tejidos en el lugar de la localización de los agentes infectantes. PAGEL había definido, mucho tiempo antes, de una manera magistral, este concepto, al aclarar que la necrosis que da origen a la ulceración tuberculosa, o a cualquiera otra, sea cual sea el agente infectante, representa el triunfo del organismo animal sobre la enfermedad, aun cuando este triunfo le cueste la vida. Con esto se viene a significar que la muerte local, al eliminar la materia infectante, se opone a la evolución de la enfermedad, si bien esta muerte tisular local puede ser tan importante que el organismo no pueda sobreponerse a ella. Resumiendo los conceptos de esta forma, podremos llegar a la conclusión de que el fenómeno defensivo que representa la alergia, es precario y, a veces, erróneo; pero es útil si el organismo se encuentra sólo y exclusivamente entregado a sus propios medios defensivos. Un ejemplo muy demostrativo, que aclara los conceptos precedentes, está representado por lo que acontece en dos formas de generalización de la tuberculosis, como son la "sepsis tuberculosa acutísima" y la "tuberculosis miliar generalizada". En la primera de estas dos formas no existe aún la alergia específica, o al menos no se la puede reconocer, y en ella la invasión se determina difusamente, sin barreras, por todo el organismo, ya que al no existir la alergia no se produce el bloqueo *in situ* de los focos de invasión, difundiéndose por todos los órganos con un aspecto inflamatorio inespecífico. Por el contrario, en la tuberculosis miliar, una vez pasada la fase inicial de invasión y la reacción perifocal que rodea cada uno

de los foquitos, éstos quedan aislados o, por así decir, independientes del organismo, adquiriendo el clásico aspecto del tubérculo productivo. En el primer caso la muerte se produce por la aniquilación del organismo a causa de la invasión sin barreras; en el segundo también puede producirse, pero ya no es por este mecanismo, sino por la ocupación de los órganos a causa del elevadísimo número de foquitos individuales.

Si se suprime la alergia por la acción de medicamentos que tengan tal poder, el organismo enfermo queda colocado en las mismas condiciones en que se encontraría un sujeto que no hubiese llegado a desarrollar la alergia, y la difusión de la enfermedad determinará la muerte en plazo breve, como en la sepsis acutísima; pero al mismo tiempo se ha evitado la formación de la necrosis fulminante, representada por el fenómeno de Koch o sus variantes, ya que no otra cosa es la formación del foco caseonecrotíco. Si al mismo tiempo que se suprime la alergia se aplica una medicación antibacteriana que de una manera segura impida el desarrollo de los bacilos o los ataque directamente, obtendremos la situación ideal, representada por la supresión de los fenómenos alérgicos locales y, contemporáneamente, la anulación de la infección, siempre y cuando no exista resistencia bacteriana frente a los antibióticos. Así consideradas las cosas se puede llegar, al menos teóricamente, a considerar a la tuberculosis como una enfermedad infecciosa aguda y a tratarla agudamente, logrando la resolución no en años ni meses, sino en semanas. Sin embargo, a este desiderátum teórico se opone una serie de circunstancias que impide que los acontecimientos se desarrollem siguiendo regularmente un patrón determinado. No hay que perder de vista el modo de reacción de cada individuo, y también hay que tener la garantía de que no se han producido ya lesiones irreparables de los órganos atacados, así como también, como ya decíamos, es indispensable (nunca insistiremos bastante en esto) contar con la garantía de que la medicación antibacilar y bacteriostática va a ejercer su acción de una manera segura (cosa que no siempre depende de resistencias bacterianas), puesto que los resultados pueden ser desde nulos hasta catastróficos.

Nos interesa comentar algunas de las acciones de la ACTH, cortisona y sus derivados, aunque muy brevemente, para comprender después algo acerca de su modo de acción. Los mecanismos de la actividad de estas hormonas son muy escasamente conocidos, ya que al lado de algunas adquisiciones positivas quedan aún muchos puntos oscuros. Entre los conocidos tenemos los siguientes modos de acción:

1. Acción contra la regeneración tisular. Los melanones conjuntivos propios del crecimiento de este tejido y de la cicatrización de las heridas se desarrollan muy tópidamente o no se desarrollan, con lo que se dificulta la reparación de las heridas accidentales o quirúrgicas. Tal vez esto pueda explicar el que sólo excepcionalmente se puede asistir a la curación por cicatrización de una caverna tuberculosa, mediante la combinación de los fármacos antiinflamatorios a los antibióticos.

2. La permeabilidad vascular disminuye según se desprende de una serie de estudios experimentales indiscutibles. Tal vez en ese modo de acción resida uno de los mecanismos más importantes de la acción antiinflamatoria. Es dudoso si ésta es la causa de la tendencia a la retención del sodio y del agua

en los tejidos, porque mientras esto último se advierte cuando se emplea ACTH o cortisona, o (aunque mucho menos) hidrocortisona, no aparece, en general, cuando se usa la prednisona o la prednisolona.

3. Se ha pretendido, aunque no está suficientemente aclarado, que las hormonas determinan disminución de la formación de anticuerpos (en hipotética relación con la caída del número de linfocitos). Si consideramos que los fenómenos alérgicos son el resultado de la reacción antígeno-anticuerpo, podríamos admitir que en aquella disminución de anticuerpos reside la causa de la frenación de los fenómenos de hipersensibilidad alérgica. Pero no se puede negar que también es posible una interferencia sobre la fijación del complemento, cuyo resultado final sería semejante al de la disminución de los anticuerpos, cosa esta que parece más verosímil.

4. Se ha supuesto que también los fármacos en cuestión desarrollan una acción antiblástica en posible relación con lo indicado sub 1.

De todo lo que precede se infiere que para un ulterior planteamiento de las indicaciones de tratamiento de la tuberculosis pulmonar deben considerarse los siguientes conceptos:

- a) Es condición indispensable la garantía de acción de los medicamentos antibióticos específicos
- b) El campo de acción del tratamiento combinado es principalmente el de las formas inflamatorias de componente exudativo, o, en general, el de todas aquellas en las que existen factores hiperérgicos perjudiciales.

ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN.

Teniendo en cuenta, como decíamos hace unos momentos, la reactivación de antiguas lesiones, más o menos extinguidas, o brotes de tuberculosis pulmonar, en enfermos tratados con ACTH o cortisona, etcétera, fué sometido este problema a un estudio experimental por MICHAEL⁴, CAPON²⁸, SPAIN y MOLMUT², BRUNI⁵⁸, EBERT¹⁹ y otros numerosos autores.

Cuando se somete a los animales de experimentación a la acción de la cortisona y sus derivados, al mismo tiempo que se induce en ellos la infección tuberculosa, desarrollan inmediatamente lesiones difusas, conteniendo muchos más bacilos, comparativamente con lo que ocurre en los animales infectados, pero sin adición del fármaco, y comprobándose que la inmensa mayoría de los animales cortisonizados mueren, mientras que los otros sobreviven largo tiempo. Un gran número de autores ha atribuido esta acción a cierta interferencia sobre las reacciones inmunitarias y muy fundamentalmente, al fenómeno que mencionábamos en la introducción de la inhibición en el desarrollo de las granulaciones conjuntivas, disminuyendo al mismo tiempo la actividad defensiva de los elementos retículoendoteliales. A causa de estas acciones, se ha creído por algunos que la cortisona y derivados tendrían una acción fibrinolítica, lo que explicaría la mayor facilidad de acción de los antibióticos en los sujetos o animales tratados con aquéllas al encontrar una mayor facilidad de penetración en los focos de lesión, sin el impedimento de la barrera fibrinosa característica de las reacciones alérgicas perifocales. Pero creemos que, más que destruir la fibrina la acción de las hormonas, impide su desarrollo.

Se ha podido observar que la ACTH, cortisona y derivados determinan una inhibición de la actividad macrofágica y un descenso de las reservas lin-

focitarias, lo que se ha relacionado con la hipotética acción sobre la formación de anticuerpos.

La influencia sobre la permeabilidad vascular, de importancia muy decisiva para la producción de los fenómenos inflamatorios, ha sido analizada muy detalladamente en cuidadosos experimentos por EBERT^{18, 19}. Este autor utiliza una técnica especial (que no es éste el momento de detallar) que le permite observar *in vivo* en la oreja del conejo, por medio del microscopio, el desarrollo de las alteraciones determinadas por la infección local con bacilos de Koch, y seguirlos en el mismo animal y en el mismo lugar durante varios meses (Técnica de la cámara de la oreja). El citado autor sensibilizó previamente a los conejos por medio de BCG, y, ulteriormente, inoculó las cámaras de la oreja con bacilos Ravenel. A un grupo de dichos animales que estaban en la fase de hipersensibilidad a causa de la reciente infección con BCG les administró cortisona, encontrando que se producía una extraordinaria reducción cuantitativa de la reacción inflamatoria. También se apreció una reducción de las TB proteínas paralelamente a la disminución de la reacción a la tuberculina. No es posible por el momento saber si tal reducción de la respuesta a la tuberculina debe considerarse como específica o inespecífica, ya que tampoco hay un acuerdo absoluto sobre la repetidas veces mencionada dudosa interferencia sobre la formación de anticuerpos. Lo que sí ha podido demostrarse, en estos experimentos, es una elevación del tono vascular, arteriolar y capilar, así como un aumento de solidez del cemento intercelular del endotelio, todo lo cual causa la disminución de la permeabilidad vascular. Cualquiera que sea la interpretación del fenómeno, hay que concluir que la acción que comentamos está bien comprobada y explica correctamente los resultados que se advierten en la clínica, sobre los fenómenos alérgicos que prácticamente desaparecen por completo bajo la acción de estas sustancias.

En la clínica también se han ocupado muchos autores de las modificaciones de las reacciones de hipersensibilidad específica (tuberculinorreacción). La mayoría de ellos están de acuerdo en admitir también (como EBERT en los animales, según indicamos más arriba) la disminución o anulación de la respuesta a la tuberculina bajo el influjo de las hormonas hipofisosuprarrenales (EBERT, CAPON²⁸, KLODZINISKI⁵², HOFFMANN⁵⁷, LONG y FAVOUR⁹⁸, etc., etc.). Esta disminución de sensibilidad tuberculinica desaparece poco tiempo después de la suspensión del tratamiento hormonal. Tal hipersensibilidad es beneficiosa en cuanto suprime fenómenos irreparables motivados por ella, pero muy especialmente en el tratamiento de ciertas localizaciones tuberculosas, como es la meníngea. Así, estos cuadros son de los que más favorablemente se han influido por el empleo de los fármacos que comentamos.

Paralelamente a la disminución de la sensibilidad tuberculinica, LE MAISTRE y colaboradores⁹⁹ han podido demostrar un notable aumento de gamma, globulina y del total de las hemoaglutininas en algunos de los casos estudiados. Esta observación, única que nosotros sepamos, no debe ser comentada porque sólo se realiza en tres casos de los siete que analizaron.

En relación con la difusión de la infección, que es uno de los hechos más trascendentales, ENGBACK y colaboradores²³ han podido demostrar, en interesantes experimentos, la reducción de la infiltración linfocitaria, que es muy característica, alrededor de los focos de los tubérculos, en los ratones tratados con cor-

tisona, después de haber sido infectados con bacilos de Koch, apareciendo agrupaciones de bacilos libres, no fagocitados, pudiéndose comprobar al mismo tiempo que en los alvéolos pulmonares y en el bazo de estos animales existían hasta diez veces más bacilos que en los controles sin cortisona. A veces, después de la suspensión de ésta, como han demostrado WALLNER y colaboradores²⁴, se puede observar una clara tendencia a la reaparición de la reacción inflamatoria (exámenes realizados en enfermos de tuberculosis laríngea, mediante biopsias seriadas). PARAF y DESBORDE³ han podido demostrar el aumento del acarreo de bacilos a los ganglios linfáticos en los animales tratados con ACTH y cortisona, habiéndolo comprobado LURIE en estudios experimentales en animales pertenecientes a familias susceptibles a la tuberculosis, mientras que tal cosa no ocurrió en los que poseían resistencia natural frente a la enfermedad.

También se ha señalado la tendencia a las diseminaciones hematogénas que acontecen muy frecuentemente en el curso de los tratamientos con las hormonas, cuando se emplearon sin protección antibiótica específica. Esto es la consecuencia de las observaciones de la mayor parte de los autores que han hecho trabajos experimentales, los cuales se inclinan a suponer que se produce una depresión total de las defensas, lo que conduce a todos los demás fenómenos observados, como son los ya mencionados más atrás del aumento de bacilos en los focos, desaparición de las barreras fibrinosas y desaparición de los fenómenos inflamatorios, con la resultante final de agravación de la tuberculosis, así como de cualquier otra infección.

Debe añadirse, por otra parte, que está demostrado, por una buena serie de trabajos experimentales y clínicos, que las hormonas de que tratamos favorecen la accesibilidad de los antibióticos a los bacilos tuberculosos (SPAIN, MOLOMUT, BRUNI, MANNES y colaboradores⁸¹ y otros muchos), y, por tanto, al favorecerse la desaparición de los fenómenos inflamatorios, por una parte, y el acceso de los antibióticos, por otra, se logra una mejor acción del tratamiento y una mayor rapidez de resultados, siempre y cuando (repetimos una vez más) los bacilos sean sensibles a los medicamentos específicos, transformándose así la enfermedad, de crónica, en susceptible de tratamiento agudo.

Es interesante señalar que la mayoría de los casos de agravación de tuberculosis que pusieron a los clínicos sobre la pista de este problema, se produjeron en sujetos afectos de artritis reumatoide tratados con ACTH y cortisona, en los que se asistió a la explosión de la tuberculosis aguda y difusa durante el tratamiento. Se trató, generalmente, de granulias y meningitis con la mayor frecuencia. No puede llegarse a una conclusión categórica a partir de esta observación, porque debe tenerse en cuenta que probablemente la mayor cantidad de casos en que se ha empleado el tratamiento con estas hormonas ha sido en los de enfermedades del colágeno y, muy precisamente, en la artritis reumatoide (sobre los autores que se han ocupado de la agravación de la tuberculosis bajo el influjo de las hormonas, consultense los trabajos^{11, 14, 25, 26, 28, 34, 40, 44, 49, 56, 59, 65, 66, 67, 85, 92, 99}).

Resulta imposible separar los fenómenos de hipersensibilidad específica de los factores individuales de resistencia natural, que condicionan la mejor o peor adaptación a la infección, creando, en virtud de ésta, una resistencia adquirida mayor o menor.

Como apoyo de la importancia de estos factores y de los mecanismos defensivos naturales o adquiridos específicamente para la curación, viene muy a punto la observación de BAUDOT y colaboradores³¹, quienes encontraron que el efecto de la terapéutica combinada con ACTH y/o cortisona más antibióticos, es más eficaz cuando se comienza el tratamiento en los animales, después de tres o cuatro semanas de inducida la infección, que cuando se comienza antes de este plazo. Esto lo atribuyen a que en este último caso aún no se ha desarrollado la alergia, mientras que en el primero sí, lo que está de acuerdo con los hechos observados por otros autores, que corroboran que la acción de la cortisona y similares es más intensa cuando se administra en combinación con los antibióticos en los animales de experimentación, previamente inmunizados, que en los primoinfectados. Tiene un valor semejante a esta observación la de SOLOTOROVSKY y colaboradores³², quienes pudieron comprobar que si bien la cortisona y ACTH provocan una disminución (cuando se aplican sin antibióticos) de la protección determinada por la previa vacunación, en cambio, la velocidad del progreso de la infección en estos animales vacunados es menor que la que se produce en los no vacunados bajo el influjo de las mismas drogas.

Todo parece llevar a la conclusión de que los mecanismos de acción son bastante más complejos que lo que a primera vista podría aparecer. Parece en realidad como si fuese más favorable para el tratamiento hacer desaparecer unos fenómenos o manifestaciones externas de una alergia ya existente o, al menos, su modificación, que el tratamiento de un animal que nunca fué alérgico, porque en éste la enfermedad fué suficientemente invasora para determinar graves alteraciones antes de que se pusieran en juego los mecanismos defensivos. A este respecto, hace algunos años que JENSEN demostró que la acción de antibióticos específicos se desarrollaba más eficazmente en los animales a partir del momento en que aparecía la alergia.

RESISTENCIA TERAPÉUTICA Y HORMONAS.

Uno de los grandes problemas, al que ya hemos aludido de paso anteriormente, es el de la administración de medicamentos antiinflamatorios en los casos en que existe resistencia bacteriana a los antibióticos. En la XIV Conferencia de la Unión Internacional contra la Tuberculosis, en Nueva Dehli, se trató, en una conferencia de "mesa redonda", de la acción de la ACTH, cortisona y derivados en la tuberculosis, y se llegó a la conclusión de que debía reprobarse su uso en tales casos. Sin embargo, las cosas no están absolutamente resueltas, ya que WARREMBOURG y sus colaboradores⁹⁵ sostuvieron en el año 1955 que las hormonas tenían una acción eficaz, aun en el caso de resistencia bacteriana, asistiendo a la limpieza de los infiltrados, pleuresías, etc., sin encontrar efectos desfavorables pese a la situación mencionada. De todos modos, hay que reconocer que en el trabajo mencionado no está perfectamente definida la resistencia, porque los autores hablan simplemente de "resistencia antibiótica", pero no hay prueba de que ésta consistiese en la oposición de las bacterias a dejarse influir por los medicamentos antibióticos. Puede, sin duda alguna, existir una ineffectiva terapéutica de éstos, sin que ello sea debido a su falta de acción sobre los gérmenes, sino más bien a factores dependientes del

propio individuo enfermo. Los autores mencionados pudieron observar que de trece enfermos que no habían experimentado mejoría mediante la aplicación de la llamada "triple asociación medicamentosa" (Estreptomicina-PAS-INH), mejoraron, en cambio, cuando a los antibióticos se añadió la hormonoterapia. Uno de los casos de nuestra experiencia ofreció una resistencia desde el primer momento del tratamiento ante la medicación a raíz del diagnóstico precocísimo de la enfermedad tuberculosa. Los hechos se desarrollaron en la siguiente forma. Ante el comienzo relativamente agudo de la enfermedad, se comenzó el tratamiento con la asociación estreptomicina-INH-prednisona, manifestándose ya, desde los primeros momentos, una tendencia evolutiva incontenible. La suspensión de la prednisona no modificó esa tendencia, continuando la mala evolución, que solamente cedió al empleo del PAS en infusión intravenosa a la dosis de 20 gramos diarios. No obstante, no se logró mejoría, sino simplemente detención de la rápida marcha evolutiva que se había manifestado hasta entonces, marcha evolutiva que ya era patente antes de haber comenzado el tratamiento. La prueba de la sensibilidad bacteriana a los antibióticos "in vitro" mostró que los bacilos de ese enfermo eran sensibles a los tres empleados, y la nueva administración de la prednisona fracasó también en el intento de lograr la regresión de las lesiones. Este caso es ciertamente excepcional; pero demuestra la importancia fundamental de los factores individuales de laabilidad o resistencia naturales. En cambio, otros casos nuestros en los que la evolución favorable de las lesiones ante el tratamiento se había mostrado muy tórpida, experimentaron un favorable influjo ligado inmediatamente al comienzo de la administración de la prednisona.

A parte de todas estas consideraciones existen numerosas observaciones en la literatura que demuestran el incremento en la eficacia de la terapéutica bajo el influjo de las hormonas, como lo prueban, por ejemplo, las observaciones de CLINIE y colaboradores⁸⁷, quienes comprobaron que se alcanzaba una notable mejoría cuando, tras largo tiempo de tratamiento ineficaz, se sumó la corticotropina. Sin embargo, tanto estos como otros numerosos autores insisten, repetidamente, en la prohibición del tratamiento, cuando los bacilos son resistentes. Esto plantea el problema de si es imprescindible convencerse de la sensibilidad o resistencia de los gérmenes antes de comenzar un tratamiento. Creemos que debe hacerse sistemáticamente; pero, de todos modos, teniendo en cuenta que, en la inmensa mayoría de los casos, las lesiones recientes que no han sido tratadas están determinadas por bacilos sensibles, puede admitirse la iniciación de un tratamiento, si hay urgencia, sin un análisis previo de la resistencia; pero considerando que en algunos, aunque sea muy escasos, las lesiones iniciales pueden ser determinadas por bacilos resistentes, es conveniente insistir en que lo prudente es estudiar la existencia de posible resistencia bacteriana cuando se vaya a comenzar un tratamiento hormonal combinado. En apoyo de esto se pueden aducir los numerosísimos trabajos aparecidos sobre la agravación de lesiones por la acción de estos fármacos, no solamente en los casos en que se emplearon por desconocimiento de la existencia de una tuberculosis, sin la debida protección antibiótica, sino en aquellos otros, menos numerosos ciertamente, en los que la acción del medicamento empeoró notablemente un

curso evolutivo a causa de la resistencia bacteriana, a pesar del empleo simultáneo de los antibióticos.

EFFECTOS DESFAVORABLES.

Siempre que vaya a emprenderse un tratamiento hormonal combinado, debe tenerse en cuenta que la corticoterapia tiene una acción evidente sobre el funcionamiento suprarrenal, observándose una inhibición de su actividad, así como una disminución de peso de las glándulas, lo que puede conducir a graves estados de insuficiencia suprarrenal al suspenderse el tratamiento y, muy especialmente, cuando esta suspensión se realiza brusca o rápidamente.

También debe tenerse muy en cuenta que en los sujetos diabéticos pueden acaecer complicaciones de la enfermedad metabólica, a causa de que la ACTH o cortisona, etc., determina una neoglucogénesis a partir de los aminoácidos. Es sabido que estas sustancias inhiben la síntesis de las proteínas, quedando libres, por tanto, los aminoácidos con capacidad para generar hidrocarbonados. Por ello es necesario conocer si el metabolismo de los hidratos de carbono es correcto. Debe reconocerse que la existencia de trastornos de este metabolismo no es un impedimento absoluto, pero fuerza a adoptar medidas rigurosas para el control y estrecha vigilancia de la diabetes, y también es conveniente, como aconsejan MANNES y colaboradores³¹, administrar ACTH durante dos o tres días después de suprimir la cortisona o derivados, a fin de promover un estímulo a las cápsulas suprarrenales.

Es necesario insistir reiteradamente en que no deben realizarse operaciones quirúrgicas inmediatamente después o durante la aplicación de estas hormonas, no sólo por el influjo desfavorable que se haya podido ejercer sobre las suprarrenales y el metabolismo de las proteínas y de los hidratos de carbono, sino por las perturbaciones que puedan haberse inducido sobre la capacidad de formación de tejido de granulación y, por tanto, sobre la cicatrización de las heridas (NAKATAMI y NAKAJIMA³² y otros), cosa esta última trascedental en las operaciones torácicas y, muy particularmente, en las que tienen por objeto la resección de porciones más o menos extensas de pulmón con amputación de bronquios.

SOLOTOROVSKY y cols. (loc. cit.) han podido comprobar que cuando se administra cortisona a ratones que habían sido previamente vacunados y, por tanto, se habían hecho resistentes a la infección, esta resistencia o acción protectora de la vacunación se pierde, si bien la velocidad del progreso de la infección no se eleva tan manifiestamente como ocurre en los animales no vacunados.

Se han hecho estudios comparativos de la ACTH y de la cortisona, respectivamente, en cuanto se refiere a la acción de estas sustancias sobre la reacción huésped-parásito, encontrándose que son muy parecidos entre sí; pero, a pesar de esta semejanza, hay ciertas diferencias en los efectos metabólicos de ambas, fundamentalmente debidas a la acción de cada una de ellas sobre la corteza suprarrenal. Como es sabido, la cortisona disminuye o suprime la formación de esteroideos, mientras que la ACTH determina, por el contrario, un incremento, aún cuando estas diferencias no influyen para determinar diversidad alguna de acción sobre los fenómenos inmunitarios o defensivos, que vienen a resultar prácticamente idénticos.

ASPECTOS CLÍNICOS.

Uno de los efectos más notables que sigue inmediatamente a la administración de hormonas en combinación con los antibióticos, es el que se ejerce sobre la fiebre, o al menos es uno de los más ostensibles, así como el estado general y sobre las sensaciones subjetivas de los pacientes. De una manera habitual y con raras excepciones, se produce una caída vertical de la temperatura a las pocas horas de comenzar el tratamiento, normalizándose por completo la curva térmica. Corrientemente este efecto persiste durante todo el tiempo que dura la administración, y cuando ésta se interrumpe, la temperatura puede volver a elevarse o no, según que el resultado alcanzado sea sostenible con el tratamiento antibiótico o no. Si la resolución de las alteraciones inflamatorias ha sido completa, el efecto puede perdurar indefinidamente. Sin embargo, hay que señalar que esta acción sobre la temperatura no es sinónima de una acción curativa, porque en algunas ocasiones hemos podido comprobar la persistencia de la evolución de las lesiones, a pesar de quedar el enfermo apirético. A este respecto, hay numerosos trabajos demostrativos de que, aunque con escasa mejoría radiológica, la temperatura desciende a niveles normales y, al mismo tiempo, el estado general se modifica favorablemente, como hemos indicado, apareciendo casi sistemáticamente una euforia que es muy característica, pero que no se mantiene indefinidamente, sino sólo en el caso de que las lesiones mejoren de una manera clara.

Parece ser que los primeros resultados favorables de la aplicación de las hormonas en asociación con los antibióticos se obtuvieron en el intento de mejorar los resultados obtenidos en el tratamiento de la meningitis y, en relación con esto, la literatura es muy abundante. Precisamente nuestra primera observación fué realizada en uno de estos casos. Desde el punto de vista experimental, son ya relativamente antiguos los trabajos demostrativos de la eficacia del tratamiento hormonal, siempre y cuando se realice bajo una eficaz e intensa protección antibiótica. Aproximadamente, en el año 1954 comienzan las investigaciones clínicas, pero también referidas a un pequeño número de casos, ya que por aquella fecha el grupo más numeroso comprendía entre 10 y 15 sujetos. Es muy interesante un trabajo de QUIRING y colaboradores, quienes estudiaron en 11 enfermos afectos de graves lesiones, el efecto de las drogas, teniendo en cuenta que los enfermos habían sido ya tratados anteriormente con los antibióticos en diversas combinaciones. La hormona empleada fué la ACTH "depot". Tres de los enfermos estaban en la fase de grave toxicidad y en todos ellos se produjo la defervescencia, disminuyó la V. de S. y bajaron proporcionalmente las globulinas plasmáticas. En algunos de los casos que estaban en estadio terminal pareció asistirse a una resurrección. Hay que tener en cuenta que la dosificación y la duración del tratamiento fueron bastante bajas por el temor de que aparecieran complicaciones graves. Ulteriormente van siendo mucho más numerosos los trabajos, y cada vez van señalándose más casos en los que se comienza a emplear, pero casi siempre se trata de enfermos gravemente afectos. Puede decirse que la mayoría de las indicaciones se circunscriben al tratamiento de las inflamaciones de las serosas, acerca de lo que la literatura es abundantísima. En 1955, BARRÉ y cols.³³ sostienen ya con decisión que, a pesar de las opiniones inicialmente contradictorias so-

bre la acción de las hormonas, debían abandonarse de una vez todas las reservas que pudieran existir contra su empleo. Los resultados obtenidos por el autor mencionado en 126 casos fueron los siguientes:

Setenta y seis mejorías claras, 43 mejorías ligeras y 7 fracasos, considerando el aspecto clínico solamente. Desde el punto de vista radiológico se consiguieron 37 mejorías claras, 44 ligeras y 45 fracasos. Téngase en cuenta que se trataba, según parece, de casos muy graves con lesiones muy avanzadas. Por eso es muy interesante la publicación de WARREMBOURG y colaboradores⁵³, quienes han obtenido resultados espectaculares en sujetos con lesiones de muy diversa índole. La clasificación que hacen los autores es interesante, porque se demuestra, analizándola, que cuando se trata de casos agudos, iniciales, la curación puede lograrse prácticamente en el 100 por 100 de los sujetos. El caso más espectacular era el de un enfermo afecto de una forma asfíctica de granulia. En los sujetos que tenían resistencia a los antibióticos no se pudieron obtener resultados satisfactorios, pero tampoco comprobaron los autores que existiesen agravaciones imputables al tratamiento hormonal. Los resultados más brillantes, como veremos confirmado más adelante, y en la segunda parte cuando analicemos nuestra casuística, se obtuvieron sin duda alguna en las formas exudativas puras, y muy especialmente en las que aún no se había llegado a la formación de cavernas.

INDICACIONES.

Una vez resuelto que es lícito emplear el tratamiento hormonal en la tuberculosis pulmonar, es necesario fijar las indicaciones de la manera más correcta posible. Uno de los autores que más detenidamente se ha ocupado de esta cuestión ha sido SORS⁵⁴. Las recomendaciones de este autor son las siguientes, en principio:

- 1.^o Formas graves con gran afectación del estado general.
- 2.^o Lesiones que no mejoran más, a pesar del empleo prolongado de los antibióticos.
- 3.^o Intolerancia frente a los antibióticos.
- 4.^o Formas complicadas con reacción exudativa pleural.
- 5.^o Formas infiltrativas graves o no.

Parece discutible el empleo de la hormonoterapia en los sujetos afectos de graves lesiones con grave afectación del estado general, como no sea con fines puramente paliativos. Efectivamente, siempre que hemos empleado esta medicación con esta finalidad hemos obtenido, inicialmente, una mejoría que no se ha podido sostener después de la interrupción del tratamiento, ni aún prolongándolo más allá de ciertos límites, ya que la mejoría ha recaído, y no constantemente, sobre las reacciones inflamatorias, pero nunca hemos visto modificarse el tamaño de las cavernas ni regresar los focos caseosos. Podría objetarse que esa mejoría sería útil en casos en los que se lograse una rápida mejoría del tono general y de las reacciones inflamatorias, frente a la posibilidad de una intervención quirúrgica. Sin embargo, es necesario señalar a ese respecto el inconveniente que supone operar (como hemos indicado varias veces) a un sujeto en pleno tratamiento hormonal, porque ya sabemos que la continuación del tratamiento, durante el período postoperatorio, determina perturbaciones de la cicatrización de las heridas. Es nece-

sario interrumpir la medicación antes del acto quirúrgico, pero esta interrupción no puede ser inmediata. En estas condiciones cabe la posibilidad, en los casos afectos de lesiones tributarias de la cirugía, de nuevas reactivaciones, como especialmente se observan después de la interrupción de un tratamiento que no ha logrado determinar la curación.

Por lo que se refiere a la segunda indicación de SORS y colaboradores, la experiencia demuestra que las lesiones que no han mejorado más, a pesar de un correcto tratamiento antibiótico, no llegan a obtener prácticamente ningún beneficio con el empleo de las hormonas.

La tercera indicación nos parece excelente, y muy especialmente, las cuarta y quinta.

Para lograr una clasificación de las formas tributarias de la indicación hormonal hemos revisado un importantísimo material de la literatura mundial, analizando los resultados obtenidos por los autores que se han ocupado del tema, y así podemos encontrar lo siguiente:

Formas primarias. — Resultados excelentes en el tratamiento de las reacciones inflamatorias parenquimatosas, y muy especialmente, de las formas hiperergicas. Resultados prácticamente nulos en las formas ganglionares.

Serositis. — En las *pleuritis* fué, como ya vimos, donde por primera vez se empleó la cura combinada de que estamos tratando. Aproximadamente las tres cuartas partes de la abundante literatura están dedicadas al análisis de los resultados obtenidos en las *pleuritis* exudativas y otras formas de *serositis*, observándose muy rápidamente, después del comienzo del tratamiento, la reabsorción, aumento de la diuresis, disminución de la temperatura, mejoría del estado general, etc. Los resultados más favorables se obtienen de una manera casi constante entre la segunda y la tercera semana, *cuando los casos son recientes*. Por el contrario, los casos antiguos con aspecto de cronicidad ofrecen una tendencia menor a la resolución.

Según demuestran numerosas comunicaciones y según los resultados que nosotros hemos podido observar, el empleo del tratamiento general combinado, más la adición local de hidrocortisona en inyección intrapleural, proporciona resultados mejores y más rápidos. Algunos autores señalan algunas complicaciones; pero, analizando detenidamente los trabajos que las señalan, parece poder deducirse que esto ocurre solamente en los casos en que existiendo lesiones pulmonares simultáneas se hace la aplicación local intrapleural de hidrocortisona sin la debida protección con los antibióticos.

Algunos autores han pretendido que tratando la pleuresia serofibrinosa precozmente en la forma señalada se impediría el desarrollo de adherencias pleurales tras la reabsorción del líquido, a causa de una pretendida acción fibrinolítica de que ya hicimos mención, pero en la que no creemos, ya que no hemos podido comprobarlo en nuestra experiencia ni en la mayoría de los trabajos consultados.

En las pleuresias secundarias acaecidas en el curso de tratamiento por neumotórax, los resultados son también muy satisfactorios, siempre y cuando el tratamiento se inicie con gran precocidad.

En otras formas de serositis el tratamiento hormonal tiene el mejor abolengo en el tratamiento de la *meningitis tuberculosa*. Las primeras publicaciones, que nosotros sepamos, procedente del año 1952, cuando SHANE y colaboradores⁵⁵ trataron un caso en el que se habían desarrollado sinequias y tabicamien-

tos intratecales, con resultado satisfactorio. Pero es ulteriormente, a partir de 1954, cuando aparece ya mayor número de casos tratados en esta forma. Se explica perfectamente el temor que acompañaba a los primeros ensayos, porque precisamente fué la meningitis tuberculosa la más ostensible complicación acaecida en muchas ocasiones tras el tratamiento hormonal de casos de artritis reumatoide. En 1954, WASZ-HÖCKERT³³ refirió los resultados en 15 casos en los que junto al tratamiento específico con la triple asociación (estrepto-PAS-INH) se administró a los enfermos cortisona, por vía oral, e hidrocortisona, por vía intratecal. Con esta conducta logró un notable acortamiento del período de cura y una gran disminución de la tendencia al bloqueo cefalorraquídeo. La mayoría de los trabajos aparecidos ulteriormente coincide en que los resultados que se alcanzan son muy superiores a los logrados cuando se emplea solamente el tratamiento antibiótico. Así, por ejemplo, recogiendo 215 casos procedentes de las publicaciones de varios autores^(33, 46, 47, 60, 61, 62, 69, 70, 71, 72, 77, 78, 96, 102, 103, 105), se encuentran 179 curaciones. Esto es muy importante, porque en este grupo no ha habido selección de casos, de los que muchos llegaron al tratamiento afectos ya de graves secuelas, tales como tabicamientos, parálisis oculares, hemiplejias, parálisis periféricas, etcétera, etc. Puede comprobarse, de una manera general, que el período de tratamiento se logra abbreviar de una manera teatral, a veces, cuando el tratamiento se comienza precozmente.

Las pericarditis y peritonitis merecen exactamente las mismas consideraciones que se han hecho respecto de las otras serositis.

Queda como resumen del apartado de inflamaciones de las serosas la confirmación de que los resultados obtenidos en estas localizaciones son los más brillantes. Sin embargo, debe añadirse que hay una serie de casos en los que el tratamiento fracasa, lo que ocurre especialmente en aquellos casos en los que la evolución es prolongada y en los que la fase aguda quedó rebasada, formándose espesas capas de paquipleuritis, peritonitis, pericarditis, etc. La elasticidad de las serosas no se recupera en modo alguno, según hemos podido comprobar en nuestra propia experiencia.

En la complicación supuratoria de las inflamaciones de las serosas y muy especialmente en el empiema pleural, pueden obtenerse resultados brillantes mediante la aplicación local de hidrocortisona, pero es necesario puntualizar que no en todos los casos se llega a alcanzar un resultado satisfactorio, por lo que analizando todas las etapas y situaciones de los empíemas, hemos podido llegar a la conclusión de que para que el resultado de la aplicación local de hidrocortisona sea útil, es necesario que se trate de un empiema frío, no comunicante, en el que no exista signo alguno de actividad, fuera del exudado persistente. Por otra parte, es necesario seguir con el máximo rigor el tratamiento combinado por vía oral, más antibióticos y la misma secuencia terapéutica que clásicamente ha venido empleándose en el tratamiento de estos procesos; es decir: lavados pleurales, evacuación total y aspiración detensiva, hasta lograr las máximas depresiones tolerables por el enfermo.

Formas parenquimatosas.—Por lo que se refiere a estas formas propiamente dichas, las hormonas se han empleado en el tratamiento de las siguientes:

Productivas.—Los resultados en general han sido nulos.

Fibrosas.—Tampoco se ha obtenido ningún resultado apreciable, salvo en lo que se refiere a la posibilidad de mejorar los fenómenos inflamatorios perilesionales que acompañan frecuentemente a estas formas clínicas, con un importante ataque a la función ventilatoria.

Cavitarias.—Los resultados obtenidos son muy escasamente satisfactorios. Los autores refieren mejorías y aun curación en algunos de los casos^(45, 76, 91, 104); pero no aparece claro si se considera como curación el hecho de alcanzarse la situación conocida con el nombre "caverna detergida". Esta situación no nos inspira personalmente la menor confianza, porque es perfectamente conocido que, a partir de este estado de las cavernas, se originan muy frecuentemente brotes ulteriores con caracteres evolutivos, lo cual demuestra que la mencionada situación anatómica no equivale, en modo alguno, a curación, considerada en términos generales. Estamos convencidos de que el tratamiento hormonal no ofrece ninguna ventaja para el tratamiento de las cavernas, ni cuando éstas constituyen una complicación ni cuando representan una auténtica forma clínica especial de la tuberculosis. Es evidente que las cavernas mejoran al desaparecer los fenómenos inflamatorios pericavitarios y con ello mejora la actividad general y local del proceso en su conjunto; pero no puede obtenerse ninguna nueva mejoría una vez que se ha llegado a esta fase, según lo demuestra la observación ulterior. En cambio, debe decirse con insistencia que esa fase se presenta justamente en el momento en que estaría indicada una intervención quirúrgica (resección u otras), siempre que las restantes condiciones del caso confirmen o apoyen la indicación.

Al hablar de indicación quirúrgica creemos que es oportuno insistir nuevamente en la discusión, siquiera sea breve, acerca de si debe realizarse el tratamiento hormonal inmediatamente antes y en conexión con las operaciones quirúrgicas. Debe tenerse en cuenta que estos tratamientos hormonales no pueden interrumpirse bruscamente en el momento en que a nosotros nos parezca que debe hacerse por uno u otro motivo, sino que es norma general que la suspensión se realice gradualmente, y esto se prolonga a lo largo de bastante días y aun semanas. Además cabe la posibilidad, cuando las lesiones no han llegado a su completa regresión, de que aparezcan nuevos brotes que se puedan relacionar íntimamente con la suspensión forzada del tratamiento, y no debe olvidarse, como ya indicábamos más atrás, que durante el mismo se dificulta y aun se impide la cicatrización de las heridas y del muñón de amputación bronquial, con las gravísimas consecuencias que esto trae consigo. Por todos estos motivos consideramos que estos tratamientos no son muy deseables cuando se considera la perspectiva de una posible intervención quirúrgica, a realizar en plazo próximo.

Con lo que antecede llegamos a redondear el concepto de que en las formas cavitarias no parece muy recomendable el tratamiento hormonal con el fin de resolver directa o indirectamente el problema, a no ser en casos muy especiales, que, a nuestro juicio, pueden ser los siguientes:

- a) En las formas gravísimas sin esperanza de solución, en algunas de las cuales se asiste a una verdadera resurrección, prolongándose notablemente la vida y mejorando el estado subjetivo.
- b) En

algunos brotes agudos que se pueden presentar a veces en pleno tratamiento antibiótico, siempre y cuando el estudio conveniente demuestre que no se ha presentado una resistencia bacteriana frente a los antibióticos. Es sabido, como ya hemos indicado, que la resistencia clínica a los antibióticos procede a veces de las barreras fibrinosas ocasionadas por los fenómenos alérgicos⁵³.

Exudativas.—En estas formas cuando se presentan puras y, muy especialmente, en las de comienzo, los resultados son tan brillantes, que frecuentemente se puede asistir a la curación muy precozmente, con la apariencia a veces de una enfermedad aguda banal, de lo que tenemos un caso muy demostrativo, en el que tuvimos la fortuna de iniciar la terapéutica a los pocos días del comienzo de la lesión. Estos resultados se pueden obtener incluso en sujetos que inicialmente no respondían bien a la acción de los antibióticos, aun cuando hay que reconocer que tal situación no es muy frecuente.

Tuberculosis miliar aguda.—Casi sin excepción, los resultados son muy satisfactorios, pudiéndose asistir a la resolución inmediata, en muy pocos días, del cuadro radiológico y del general. Se han referido algunos casos de formas miliares asfícticas en las que se logró brillantísima e incluso teatralmente, una rápida curación⁵⁴. Puede decirse que casi no hay excepción en el comentario favorable del tratamiento de estos casos con las hormonas combinadas a los antibióticos.

Laringeas y traqueobronquiales.—Se han logrado mejorías rapidísimas en la sintomatología general y local, si bien se han señalado algunas recidivas cuando el tratamiento se interrumpió demasiado pronto; pero esto debe hacerse extensivo de una manera general a todas las formas de tuberculosis.

Con esto hemos pasado revista a los procesos clínicos en los que se han aplicado los tratamientos hormonales dentro de la enfermedad tuberculosa, y de ello podemos obtener conclusiones aplicables a la práctica que resumen las indicaciones que a nosotros, tras un período de tres años de utilizar esta modalidad terapéutica, nos parecen más correctas:

- a) Formas exudativas puras de las serosas.
- b) Empíemas fríos complicados con fistulas externas o internas.
- c) Formas parenquimatosas agudas con predominio exudativo en las que aún no se ha perfilado la caverna.
- d) Formas cavitarias con componente exudativo pericavitorio. Esta la consideramos sólo como una indicación relativa y sujeta aún a discusión.
- e) Brotes hiperérgicos acaecidos en el curso del tratamiento y surgidos inmediatamente, o poco después de una intervención quirúrgica, siempre que haya transcurrido totalmente el período de cicatrización.
- f) Formas diseminadas hematogénas.
- g) Formas laringeas y traqueobronquiales.

En lo que se refiere al apartado a) no tenemos que hacer ninguna consideración parcial, sino, como ya hemos mencionado de paso, que es preciso abordar el tratamiento muy precozmente, puesto que si bien no se impiden con ello las sinequias pleurales, en cambio disminuye notablemente el grosor de la paquipleuritis y se reabsorbe rápidamente el exudado. En general, puede decirse que la evolución de una pleuresia tratada precozmente llega a la regresión aproximadamente en poco más de una semana, aunque es necesario un tratamiento ulterior

más prolongado después de comprobarse la curación clínica y radiológica.

Respecto al apartado b) es necesario insistir en que el empíema debe ser simple, es decir, no complicado con infección sobreañadida ni con fistula que mantenga una contaminación indefinida. Es indispensable evacuar el pus totalmente e inyectar en la cavidad pleural desde 25 a 150 y aun 200 mgrs. de hidrocortisona, procurando dejar en la cavidad pleural una fuerte depresión mediante aspiración cada dos a cinco días.

Hace muchos años, el italiano MONALDI preconizó el tratamiento del empíema de las características que señalamos, mediante la simple aspiración de tensiva. En aquella época se obtuvieron muchos resultados favorables con esa conducta, pero era necesario para ello repetir durante mucho tiempo las punciones hasta lograr el resultado deseado, que era, habitualmente, la transformación del líquido purulento en serofibrinoso. Actualmente este resultado se logra en plazo mucho más breve, mediante la asociación del tratamiento hormonal, en aplicación local, utilizando la hidrocortisona. En general, el tiempo necesario es de escasas semanas; pero los fracasos los hubo y los hay en el tratamiento de los empíemas, ya sea utilizando hormonas o cualquiera otro procedimiento, y depende habitualmente de la persistencia de pequeñas fistulas que no se manifiesten clínicamente por eliminación de material de procedencia pleural por la expectoración, sino que son demostrables únicamente mediante el análisis gaseoso, según preconizó CORYLLOS hace más de veinte años. Si la mayoría de los empíemas, según decía el autor mencionado, son causados por perforaciones, por mínimas que sean, es por lo que consideramos que solamente podrán obtenerse buenos resultados cuando se ha alcanzado la fase "fría" demostrativa de la obturación de la fistula. Sólo cuando se reúnen estas condiciones es cuando se puede esperar un resultado favorable.

Los casos comprendidos en el apartado c) responden habitualmente a la aplicación del tratamiento combinado con hormonas y, muy especialmente, cuando se trata de formas iniciales, en las que, de una manera segura, no existe resistencia bacteriana. En algunos casos de este grupo, en los que se encuentra una zona destructiva, irregular y no bien perfilada, puede lograrse también un resultado satisfactorio. Generalmente bastan pocas semanas, incluso a veces dos solamente, para conseguir la reabsorción total de la imagen radiológica, como pudo verse, por ejemplo, en uno de nuestros casos, con normalización en menos de quince días.

En cuanto al apartado d) se puede concluir que cuando se trata de casos con cavernas bien delimitadas y perfiladas, si bien se logra en general, muy rápidamente, la reabsorción de los fenómenos inflamatorios, la caverna propiamente dicha persiste, aun cuando a veces sea muy difícil su identificación radiográfica, a causa de que se ha producido una intensa limpieza de sus paredes, llegándose a la situación que ha dado en llamarse "caverna derrotada". La mala visibilidad depende del escaso contraste radiológico del "anillo cavitario".

Cuando se ha alcanzado esta fase que comentamos, debe admitirse ya que el efecto de los antibióticos solos o combinados con las hormonas no puede mejorar la situación más allá de este punto, y lo que es más interesante, resulta también difícil, o aun imposible, el cierre por medios mecánicos colapsoterápicos (neumotórax, etc.). Esto lo consi-

deramos muy interesante, y debemos recalcarlo, porque para no agotar más las posibilidades del tratamiento médico, debe el clínico admitir inmediatamente la indicación quirúrgica, procurando sostener la situación alcanzada con dosis suficientes de antibióticos, e ir suspendiendo gradualmente el tratamiento hormonal a distancia suficiente de la operación por las razones que ya hemos aducido más atrás.

También debemos insistir, aun a riesgo de ser reiterativos, en que fuera de los casos que ya señalábamos afectos de zonas destructivas iniciales o muy precoces, no puede esperarse, de una manera general, la oclusión de las cavernas en la inmensa mayoría de los casos, por lo que toda insistencia debe repudiarse como perjudicial para el enfermo a causa del entorpecimiento de un tratamiento radical. Quedan excluidos también los casos muy graves, por así decir, "desesperados".

Por lo que hacer referencia al apartado e) es necesario considerar (según lo que indicábamos en el capítulo de tuberculosis del tratado de Patología Médica del profesor M. Bañuelos, t. III, 1953) que cada brote tuberculoso, ya sea considerado por el depósito de gérmenes en un lugar del pulmón hasta entonces sano, o bien debido a una reacción inflamatoria en la periferia de focos antiguos, debe equipararse a un fenómeno de Koch. El fenómeno de Koch, como determinado por la alergia específica tuberculosa, es el prototipo de las reacciones locales de hipersensibilidad. En él los fenómenos inflamatorios juegan un papel fundamental, con su componente exudativo manifiesto al máximo. De esta manera debemos considerar muy aproximadamente a la mayoría de las formas conocidas con la denominación de "infiltraciones o infiltrados", especialmente cuando estos tienden a la evolución tísica.

Es curioso que en pleno tratamiento por los antibióticos se producen a veces reacciones inflamatorias de este tipo, para cuya explicación no encontramos razones suficientes, a no ser que intentemos resolver la cuestión por medio de consideraciones puramente teóricas, sobre si la posible disminución del poder antigenico de los bacilos, resultante de la acción sobre ellos de los antibióticos, es capaz de hacer, por así decir, ignorar al organismo la presencia de los focos específicos, y, por tanto, de ello deriva una cierta indiferencia temporal de aquél, la cual puede permitir la lenta proliferación de los gérmenes hasta alcanzar el número para determinar la violenta respuesta como si se tratase de un depósito bacilar brusco y nuevo. Aunque a primera vista parece paradójico lo que acabamos de apuntar, si se tiene en cuenta que el sujeto está en pleno tratamiento antibiótico, es bien cierto que la acción de estos medicamentos se manifiesta fundamentalmente en la fase logarítmica de la reproducción bacteriana y no con la misma eficacia en las fases latentes de la vida de los gérmenes. Si se admite esto, y sin entrar en más detalles, que posiblemente serían vulnerables, podría equipararse esta situación descrita al fenómeno de Koch que anteriormente invocábamos. Pero, sea cualquiera la explicación, creemos que, desde el punto de vista clínico, es comparable un hecho con el otro, y así podemos explicarnos la satisfactoria acción de los tratamientos hormonales antiinflamatorios en esos brotes acaecidos en pleno tratamiento, de la misma manera que lo que ocurre con las formas iniciales parenquimatosas agudas de predominio exudativo a que ya hemos aludido anteriormente.

Análoga situación se encuentra en los casos en que inmediatamente de una intervención quirúrgica se produce un brote exudativo, ya sea alrededor de viejos focos latentes, homo o contralaterales, o como consecuencia de una siembra ocurrida durante la operación.

En cualquiera de los grupos de indicaciones a que hemos hecho alusión encontramos estas formas hipérurgicas, atendiendo a las características del brote desde el punto de vista general y local, y en todos ellos los resultados son plenamente satisfactorios. No cabe duda alguna de que la interferencia sobre la reacción antígeno-anticuerpo es la que determina el efecto logrado, pero también es necesario recordar la conveniencia de que el sujeto sea sensible a la acción de los antibióticos.

El apartado f) constituye una de las indicaciones que proporcionan resultados más brillantes. Son varios los trabajos que se ocupan de esta indicación y se refieren a resultados brillantísimos, sobre todo cuando el tratamiento se verifica precozmente, en lo que puede considerarse como el estadio I de Braeuning, que, como es sabido, se caracteriza por la existencia de una gran reacción inflamatoria perifocal alrededor de todos y cada uno de los focos. Esta extensísima reacción inflamatoria, debida a la sumación, conduce a las llamadas formas asfíticas de la granulía. Es natural que puede considerarse a esta medicación como salvadora en tales casos, porque el peligro fundamental en ellos es precisamente la reacción exudativa, y es contra ésta, que actúa directamente, la medicación antiinflamatoria. Pero lo que resulta verdaderamente sorprendente es el resultado que se consigue, también muy brillantemente, en las formas incluyentes en el estadio III de Braeuning y Redeker. Es sorprendente, porque en este estadio estamos acostumbrados a ver en el estudio histológico que la fase exudativa de la inflamación ha desaparecido prácticamente al llegar a esta fase, quedando los elementos miliares constituidos por elementos productivos. El estudio radiológico de estos casos sorprende al clínico al encontrarse ante la desaparición de la imagen mililar al poco tiempo de comenzar el tratamiento. Nosotros pudimos asistir a una resolución como la que comentamos, en el brevísimo plazo de nueve días, a partir del comienzo de la terapéutica. De aquí se obtiene la convicción de que es posible la remisión, sin huella radiológica residual, de fenómenos histológicos, que difícilmente podrían considerarse como reversibles en su totalidad. Esto es tan sorprendente como puede serlo la desaparición histológica de una nefrosis, cosa también posible mediante la medicación hormonal.

TÉCNICA DE APLICACIÓN Y DOSIS.

Los productos utilizados hasta ahora por los autores que se han ocupado del problema en cuestión han sido la ACTH, cortisona, hidrocortisona, prednisona y prednisolona.

Aparte de las acciones que señalábamos al principio, ACTH y cortisona tienen una intensa acción sobre el metabolismo electrolítico, determinando, como es sabido, una retención de agua y sales en los tejidos, cosa no deseable, y, muy especialmente, en tuberculosis. Por esta razón, desde que se demostró que la hidrocortisona tiene más favorable acción en este sentido, se comenzó a usar más frecuentemente. Nosotros, en nuestra casuística, nos hemos limitado al empleo oral de la prednisona y

al local de la hidrocortisona. Las dosis son muy variables, como fácilmente se comprende, conociendo su mecanismo de acción sobre las suprarrenales, a las que inhiben, a excepción de la ACTH. La inhibición mencionada se realiza mediante una interferencia sobre la producción autónoma de ACTH, y es por esto por lo que resulta indispensable abandonar el tratamiento de una manera gradual en lugar de hacerlo bruscamente, disminuyendo progresivamente las dosis hasta la suspensión. Además, es necesario tener en cuenta que la interrupción brusca del tratamiento no sólo es perjudicial para la función de las suprarrenales, sino que también se han comprobado en muchas ocasiones graves recaídas o brotes.

La pauta que hemos empleado no ha sido rígida, sino que ha dependido y depende de la situación del caso en el momento de comenzar el tratamiento, de la intensidad de las reacciones exudativas, de los síntomas generales, etc. Pero, de todos modos, las variaciones han estado comprendidas dentro de ciertos límites relativamente próximos, por lo que se puede esquematizar en la siguiente forma:

Primera semana o primera decena.—Veinte a cuarenta, y a veces hasta sesenta miligramos de prednisona repartidos en cuatro a seis dosis diarias. La segunda decena o segunda semana se reduce la dosis total a la mitad o a los dos tercios de la anterior, y a partir de la tercera decena o semana se reduce a la mitad la dosis total de la segunda durante un período variable que nunca ha rebasado los tres meses, para proceder, finalmente, al abandono definitivo tras reducir la última dosis indicada a la mitad otra vez, perdurando con esa dosis final una o dos decenas. Con estas indicaciones queda bien patente que no nos es posible dar una pauta rígida y una dosificación uniforme, sino que el clínico es quien, en cada caso, con un criterio adaptable al momento y al individuo, debe regular armónicamente el tratamiento.

Es condición indispensable la aplicación del tratamiento antibiótico en la combinación más favorable, según la historia y la terapéutica anterior, cosa que tampoco se puede determinar de una manera general, sino en relación con cada uno de los casos. En circunstancias en que el sujeto haya sido tratado anteriormente con antibióticos, es indispensable la prueba bacteriostática. Aun cuando algunos autores han observado resultados favorables, según ya hemos visto más atrás, en casos de resistencia manifiesta, y nosotros mismos hemos observado alguno, creemos, sin embargo, que es más prudente realizar la prueba indicada. Tenemos la convicción de que en alguno de nuestros casos en los que se ha producido una agravación durante el tratamiento hormonal, ésta ha sido seguramente determinada por la mencionada resistencia. A esta misma convicción se llegó categóricamente en el Symposium celebrado con motivo de la XIV Conferencia de la UICT en enero de 1957, en Nueva Delhi.

Localmente hemos empleado la dosis de hidrocortisona 25 miligramos diarios y a veces hasta 200 miligramos para el tratamiento de los empíemas durante cinco días, seguidos de la misma dosis parcial durante el tiempo necesario para la resolución en inyección cada cuarenta y ocho a setenta y dos horas aplicando las restantes modalidades aconsejadas clásicamente, según hemos visto anteriormente.

Consideramos contraindicación del tratamiento el momento preoperatorio inmediato o el postopera-

torio inmediato, según hemos indicado anteriormente. Consideramos con reservas la aplicación en los casos de diabetes coincidente, pudiendo emplear el tratamiento hormonal solamente con un riguroso control de esta última enfermedad.

Aun cuando las cosas aparecen muy claras a primera vista, en todo lo que acabamos de decir, es necesario tener en cuenta que se trata de una medicación arriesgada y que al lado de la eficacia, a veces teatral y aun maravillosa, existe la posibilidad de que sobrevengan verdaderas catástrofes en la enfermedad que intentamos curar.

BIBLIOGRAFIA

1. D'ARCY HART.—Lancet, 2/13, 391; 1950.
2. SPAIN y MOLOMUT.—Amer. Rev. Tbc., 62/4, 337; 1950.
3. PARAF y DESBORDES.—Presse Med., 59/11, 206; 1951.
4. MICHAEL, CUMMINS y BLOOM.—Proc. Soc. Exp. Biol., 75/2, 613; 1950.
5. KING, JOHNSON, BATTEN y HENRY.—J. Amer. Med. Ass., 147/3, 238; 1951.
6. LE MAISTRE y TOMPSETT.—Amer. Rev. Tbc., 64/3, 295; 1951.
7. LURIE.—Science, 113; 1951.
8. MICHAEL y cols.—Proc. Soc. Exp. Biol. y Med., 75, 613; 1950.
9. SLOTOGOROVSKY y cols.—Proc. Soc. Exp. Biol. y Med., 76, 286; 1951.
10. FRED, LEVIN, RIVE y BARRET.—J. Amer. Ass., 147/3, 242; 1951.
11. COSTE, PIERRE BORGEAIS, GALMICHE, VIC DUPONT, MOLLON, NAHEL y BLATRIX.—Rev. Tbc., 15/7-8, 698. París, 1951.
12. KARLSON, GAINER.—Dis. Chest, 20/5, 469; 1951.
13. BLOCH, VENNESLAND y GURNEY.—J. Lab. y Clin. Med., 38/1, 133; 1951.
14. POPP, OTTSEN y BRASHER.—J. Amer. Med. Ass., 147/3, 241; 1951.
15. BERNARD y KREIS.—Rev. Tbc., 15/9, 802. Paris, 1951.
16. COSTE, PIERRE BOURGEOIS, GALMICHE y VIC DUPONT.—Rev. Tbc., 15/9, 809. Paris, 1951.
17. LE MAISTRE TOMPSETT, MUSCHENHEIM y McDERMOTT.—J. Clin. Invest., 30/5, 445; 1951.
18. EBERT.—Trans. Nat. Tbc. Ass., 47 th meeting, 140. N. Y., 1951.
19. EBERT.—Amer. Rev. Tbc., 65/1, 64; 1952.
20. DOERNER, NAEGELE, ROGAN y CAMERON.—Amer. Rev. Tbc., 64/5, 564; 1951.
21. CUMMING, HEDGINS, WHORTON y SHELDON.—Amer. Rev. Tbc., 65/5, 596; 1952.
22. SHANE, CLOWATER y RILEY.—Canad. Med. Ass. J., 67/1, 13; 1952.
23. ENGBACK, FRIIS y TEILUM.—Acta Eth. Microbiol. Scand., 31/3, 317; 1952.
24. WALLNER, THOMSON y LICHTENSTEIN.—Amer. Rev. Tbc., 66/2, 161; 1952.
25. COSTE, PIERRE BOURGEOIS, GALMICHE y PIQUET.—Rev. Rhum., 19/4, 336; 1952.
26. HARRIS, JONES y PEIN.—Lancet, 2/3, 115; 1952.
27. CUMMING y HEDGINS.—Dis. Chest, 22/3, 289; 1952.
28. CAPON.—Canad. Med. Ass. J., 67/1, 46; 1952.
29. MOLOMUT y SPAIN.—Amer. Rev. Tbc., 67/1, 101; 1953.
30. BRYGG, P. R.—Presse Med., 61/37, 768; 1953.
31. BAUDOT, ARLET y DELAUDE.—Rev. Rhum., 20/8-9, 600; 1953.
32. NAKATAMI y NAKAJIMA.—Arch. Jap. Chir., 22/5, 529; 1953.
33. WASZ-HÜCKERT.—Nord. Med., 51/3, 101; 1954.
34. BROSÍUS y WOODRUFF.—Med. Rad. Photogr., 29/2-3, 55; 1953.
35. AGUET y FAVEZ.—J. Med. de Leysin, 32/1, 307; 1954.
36. QUIRING, PERLIA y NICOLE.—Helv. Med. Acta, 20/4-5, 346; 1953.
37. MASDEA y BENVENGA.—Clin. Nuova, 16/16-17, 543; 1953.
38. SORS y TROCMÉ.—Rev. Tbc., 18/3, 167. París, 1954.
39. EVEN, SORS, TROCMÉ y SARAZINA.—J. Med., 35/827, 533. Lyon, 1954.
40. CACHIN, PERGOLA y ROUX.—Bull. Soc. Med. Hop., 70/13-14, 443. París, 1954.
41. COCHRAN.—Edinb. Med., 61/7, 238; 1954.
42. KLOTZ, GUEZ y MORIN.—J. Med., 35/827, 540. Lyon, 1954.
43. TURIAF, MARLAND y LOCKHART.—Rev. Tbc., 18/7-8, 774. París, 1954.
44. VIC DUPONT.—Rev. Tbc., 18/7-8, 772. París, 1954.
45. RISKA.—Finska Läkärsk Handl., 97/1, 46; 1954.
46. PROSPERI y ROSSI.—Riv. Clin. Pediat., 53/5, 416; 1954.
47. ASHBY y GRANT.—Lancet, 268/6854, 65; 1955.
48. LEBACQ y TIRZMALIS.—Rev. Tbc., 18/9, 898. París, 1954.
49. LUGAND, DEPRAZ y FAROUZ.—J. Med., 35/836, 845. Lyon, 1954.
50. LEBACQ y TIRZMALIS.—Acta Tuberc. Belg., 46/2, 153; 1955.
51. WORMS, ALBAHARY y GOUGIS.—Bull. Soc. Med. Hop., 70/26, 935. París, 1954.
52. KŁODZIŃSKI.—Gružlica, 23/1, 33; 1955.
53. BRUNI.—Farmaco. Ed. Prat., 10/5, 230; 1955.
54. SORS, ROUGEAU, TROCMÉ y TESTARD.—Rev. Tbc., 18/6, 522. París, 1954.

55. EVEN y SORS.—Sem. Hôp., 30/46-47, 2852. París, 1954.
 56. GIRAUD, LATOUR, LEVY, PUECH, BARJON y RIBSTEIN.—Montpellier Med., 46/6, 711; 1954.
 57. HOFFMANN.—Tuberkuloseartz, 9/8, 464; 1955.
 58. BASSOLI, BENATI y MUSSINI.—G. Ital. Chemioter., 1/3-4, 536; Milano, 1954.
 59. LIBERSON y BROUWER.—Conn. St. Med. J., 19/9, 727; 1955.
 60. DAPARIS y SARAZIN.—Bull. Soc. Med. Hôp., 71/11-12, 414. París, 1955.
 61. PANSINI, SKRIVANÉLJ DEVAY y JACOVICIC.—Arch. Franc. de Pediatr., 12/5, 535; 1955.
 62. MICHEL y PULVER.—Schweiz. Med. Wschr., 85/30, 717; 1955.
 63. CASTELLANA.—G. Med. Mil., 105/3, 257. Milano, 1955.
 64. TROCMÉ y CHEDAL.—Rev. Tbc., 19/5, 606. París, 1955.
 65. OATWAY y PAULSEN.—Ariz. Med., 12/7, 275; 1955.
 66. STRAUB.—Praxis, 44/33, 746; 1955.
 67. KENDIG, SUN y JOHNSON.—Amer. Rev. Tbc., 73/1, 99; 1956.
 68. BARRÉ, DANRIGAL y RICHIER.—Rev. Tbc., 19/6, 698; París, 1955.
 69. FOUCET, TEISSIER, HEIMANN, LEONARDON, VIGOUREUX y CAZES.—Rev. Tbc., 19/12, 1303. París, 1955.
 70. MARCHANT.—J. Child. Hlth., 5/2, 45. Bombay, 1956.
 71. BOUDIN, BARBIZET, GUIHARD y CLOP.—Bull. Soc. Med. Hôp., 71/21-22, 817. París, 1955.
 72. PIERRE BOURGOIS y VIC DUPONT.—Rev. Tbc., 19/12, 1427. París, 1955.
 73. BRETON, GAUDIER y WALBAUM.—Rev. Tbc., 19/12, 1373. París, 1955.
 74. BARRÉ y LUCAS.—Rev. Tbc., 19/12, 1368. París, 1955.
 75. LE TACON, FOULET y FOURCHON.—Rev. Tbc., 19/12, 1378. París, 1955.
 76. KLOTZ y GUEZ.—Bull. Soc. Med. Hôp., 71/9-10, 361. París, 1955.
 77. TURIAC, MARLAND y BLANCHON.—Bull. Soc. Med. Hôp., 71/29-30-31, 1158. París, 1955.
 78. TURIAC y MARLAND.—Bull. Soc. Med. Hôp., 71/29-30-31, 1174. París, 1955.
 79. CATTA y MERCIER.—Poumon, 11/6, 539; 1955.
 80. LANGE y ZAJACZKOWSKA.—Gružlica, 24/3, 173; 1956.
 81. MANNES, LÉDERER, DERRIKS y NICHAISE.—Acta Tuberc. Belg., 46/5, 385; 1955.
 82. WAREMBOURG, PAUCHANT, GILLY y GRAILLOT.—Rev. Tbc., 19/6, 750. París, 1955.
 83. WAREMBOURG y PAUCHANT.—Rev. Tbc., 19/12, 1352. París, 1955.
 84. DE ALEMQUER.—Acta Tuberc. Scand., 31/3-4, 356; 1955.
 85. GOLDING, LESTER y BERG.—New Engl. Med., 254/22, 1026; 1956.
 86. TURIAC, MARLAND y BLANCHON.—Poumon, 12/2, 89; 1956.
 87. CLINIE, BOVEN y SIMS.—Brit. J. Tbc., 50/3, 265; 1956.
 88. COCHRAN, HISLOP y CLAYSON.—Brit. J. Tbc., 50/3, 269; 1956.
 89. CATTA, MERIER y HERVE DU PENHOAT.—Rev. Tbc., 19/12, 1342. París, 1955.
 90. BERGMANN y KARLHUBER.—Wien. Med. Wschr., 106/25-26, 554; 1956.
 91. CHAUDET.—Helv. Med. Acta, 22/4-5, 470; 1955.
 92. GIAUNI y SCOFIENZA.—Med. Internaz., 64/2, 58; 1956.
 93. ROSE y JAUFFRET.—Poumon, 12/3, 233; 1956.
 94. MOREAU.—Concours Med., 78/16, 1813; 1956.
 95. WAREMBOURG y GERNEZ-RIEUX.—Acta Tuberc. Belg., 47/2, 94; 1956.
 96. SANTOPADRE y SILANOS.—Minerva Med., 47, 468; 1956.
 97. HARRIS y HARRIS.—Proc. Soc. Exp. Biol. y Med., 74, 186; 1950.
 98. LONG, J. B., y FAVOUR, C. B.—Bull. Johns Hopkins Hosp., 87, 186; 1950.
 99. LE MAISTRE, TOMPSETT, MUSCHENHEIM, MOORE y McDERMOTT.—J. Clin. Invest., 30, 445; 1951.
 100. VOLLMER.—J. Pediat., 39, 22; 1951.
 101. DONOMAE, HORI, HATTORI y MISHIMA.—M. J. Osaka Univ., 6/2, 463; 1955.
 102. COCCHI.—Maer, Rev. Tbc., 74/2, parte II, 209; 1956.
 103. MANNES, LÉDERER, DERRIKS y NICHAISE.—Rev. Tbc., 19/12, 1323. París, 1955.
 104. DESPIERRES, PHILIP y HOLLARD.—Rev. Tbc., 19/12, 1329. París, 1955.
 105. MATTEI, LAVAL, VINCENT, BAZOLET, CHOIX, SABY y RUF.—Rev. Tbc., 19/12, 1315. París, 1955.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Efecto de la administración prolongada de rauwolfia sobre la acidez gástrica.—BERKOWITZ (*Am. J. Med. Sci.*, 235, 657, 1958) ha administrado un preparado total de raíces de rauwolfia serpentina a 25 enfermos, en dosis entre 100 y 300 mgrs. diarios, durante períodos de tiempo que oscilaron entre seis meses y más de un año. No ha observado signo alguno que indique la activación de úlceras pépticas agudas o crónicas en todos los enfermos tratados. Los análisis de jugo gástrico antes y durante el período de medicación no mostraron evidencia alguna de efecto gastroestimulador. En vista de ello, concluye que pueden prescribirse preparados de rauwolfia en dosis hasta de 300 mgrs. diarios durante períodos prolongados de tiempo, sin temor de respuesta ulcerógena, incluso en los enfermos con historia de enfermedad ulcerosa.

Ineficacia de la primidona en la atetosis infantil.—(*Brit. Med. J.*, 2, 208, 1958). En vista de los buenos resultados obtenidos por algunos autores, LORBER ha ensayado dicha droga utilizando un método doble-ciego para valorar su eficacia en la atetosis infantil. La ha empleado en dosis de 50 a 75 mgrs. diarios en nueve enfermos con atetosis congénita. No se apreciaron modificaciones en cinco de ellos, y dos mostraron una mejoría subjetiva mientras tomaban la droga, pero cuya mejoría se podía mantener mediante la administración de un placebo. En dos niños se apreciaron síntomas tóxicos, como hipotonía y astenia, en uno, y somnolencia,

en otro. En resumen, concluye que la primidona a la dosis utilizada en el ensayo mencionado no es beneficiosa para los niños con atetosis.

Sulfametoxipiridazina en la dermatitis herpetiformis.—JEFFERSON (*Brit. Med. J.*, 2, 209, 1958) ha tratado con sulfametoxipiridazina 12 casos de dermatitis herpetiformis. La respuesta en todos ellos fué totalmente satisfactoria. Varios enfermos a los que ya se habían hecho anteriormente los controles habituales declararon espontáneamente que el tratamiento actual era el más favorable y el más eficaz. Un adulto y tres jóvenes siguieron bien después de suspender el tratamiento. En vista del curso variable de la enfermedad y la posibilidad de remisiones espontáneas, es extremadamente difícil valorar los resultados del tratamiento; pero todos los casos tratados tuvieron una respuesta inmediata, y, en dos casos en que el tratamiento hubo de interrumpirse, reaparecieron rápidamente los síntomas y el rash para desaparecer de nuevo de una manera rápida al reiniciar el tratamiento. No ha visto fenómenos tóxicos.

Estudio clínico del poligalacturonato de quinidina.—SHAFTEL y HALPERN (*Am. J. Med. Sci.*, 236, 184, 1958) han estudiado los efectos del poligalacturonato de quinidina tanto en animales como en personas en relación con su absorción, efectos electrocardiográficos y propiedades antiarrítmicas. Así como se observó un ritmo sostenido de absorción del poligalacturonato