

Mit gewissen Beschränkungen (auf welche hingewiesen wird) können die Ergebnisse als indirekter Beweis dafür angesehen werden, dass die Tatsache, dass bloss eine beschränkte Anzahl der Kranken mit Streptokokkusinfektionen ein rheumatisches Fieber entwickeln, mehr auf die eigenartige Reaktion des Kranken, als auf die besonderen Bedingungen des infizierenden Erregers zurückzuführen ist.

RÉSUMÉ

Développement des méthodes adéquates pour mesurer la production "in vitro" de streptolysine O, streptoquinase et protéinase par les streptocoques hémolytiques du groupe A. On détermine la formation de ces ferments par 25 espèces de streptocoques groupe A isolées des malades avec fièvre rhumatique, 10 malades avec infections streptococciques non compliquées et 25 sujets normaux ou avec des procès différents, accidentellement porteurs de streptocoques du groupe A.

On n'a pu démontrer aucun rapport entre la production d'aucun de ces ferments et la capacité des streptocoques pour produire la fièvre rhumatique. Il n'a pas non plus de rapport entre les titres de ces trois ferments pour chaque streptocoque.

Avec certaines limitations qui se signalent, on peut considérer les résultats comme une preuve indirecte de que le développement de fièvre rhumatique se produit seulement dans un petit nombre de cas avec infections streptococciques, par la manière spéciale dont réagissent les malades plutôt qu'aux conditions spéciales de l'agent infectant.

CORTICOTERAPIA Y ALERGIA TUBERCULÍNICA

J. y A. ZAPATERO, F. GARCÍA MORENO, J. M.^o MONTURIOL, F. CAMARERO y J. A. BLANCO RODRÍGUEZ.

Servicio de Aparato Respiratorio del Hospital General de Madrid.

Profesor: Dr. JOSÉ ZAPATERO.

La mayor o menor intensidad en el grado de respuesta a la tuberculina está condicionada no solamente por factores meramente infecciosos (quantum de la infección, estadio de la misma, etc.), sino también por factores constitucionales ajenos a la infección en sí. En una publicación hecha hace quince años por uno de nosotros llamábamos la atención sobre la importancia de estos últimos factores. En los estu-

diantes de biotipo asténico, la frecuencia con que encontramos reacciones hiperérgicas a la tuberculina (10,7 por 100) fue aproximadamente la mitad de lo encontrado en el biotipo asténico (20,5 por 100). Tratando de aclarar este hecho, escribimos en aquel entonces: "La morfología asténica no sería sino la expresión de un estado general de hipofunción reaccional. Los pícnicos, en cambio, muestran una irritabilidad singular y, en especial, una sensibilidad particular de su piel y sus mucosas en los primeros años de la vida, que luego se extiende a una serie de sistemas y de órganos. Para designar esta capacidad de reacción aumentada, hace muchos años ya que BORCHARDT propuso la denominación de constitución irritable. La mayor frecuencia de reacciones hiperérgicas observadas por nosotros en los pícnicos no sería más que un ejemplo de la mayor reactividad que, en general, y frente a una serie de estímulos, presenta esta clase de individuos. En realidad, quien estaría dotado de una mayor reactividad sería el sistema vegetativo. En los primeros, el mayor desarrollo de los cráneos del vegetativo (cavidades esplácnica y torácica) motivarían que las respuestas del vegetativo fuesen más enérgicas y, como en último término, la inmensa mayoría de los factores, tanto específicos como inespecíficos que influyen la reacción tuberculínica, los harían a través de este sistema, nada de particular tiene que en el hábito hipoplásico, con una tendencia hipofuncional y un menor desarrollo del vegetativo, en relación con el sistema nervioso de la vida de relación, hayamos observado menor frecuencia de reacciones hiperérgicas que en los incluidos en el hábito atlético y pícnico."

En las pruebas tuberculínicas realizadas entre estudiantes, con ocasión de cursar el primer curso en la Universidad de Madrid, también pudimos ver como la intensidad de la reacción guardaba relación con el color del pelo. La curva de frecuencia de reacciones hiperérgicas en los estudiantes pelirrojos, con pelo rubio, castaño y con pelo negro iban disminuyendo progresivamente de los pelirrojos a los estudiantes de pelo negro.

Así, mientras encontramos un 40 por 100 de reacciones intensamente positivas al Pirquet en los pelirrojos, fue solamente de un 14 por 100 en los de pelo castaño y un 16 por 100 en los de pelo negro, y un 20 por 100 en los rubios. La frecuencia con que se encuentran estos distintos colores de pelo fue precisamente la inversa: castaño, 65,9 por 100; negro, 20,1 por 100; rubio, 13 por 100; rojo, 0,6 por 100. SCHRODER, hace ya años que señaló que el pigmento melánico ejercía una cierta acción inhibitoria sobre la respuesta del cutis a la tuberculina.

Para terminar, en el estudio de la influencia de factores ajenos a la infección tuberculosa y de naturaleza constitucional y ambiental, citemos el hecho ya observado por varios clínicos sobre la mayor frecuencia de reacciones tuberculínicas en primavera y que uno de nosotros ha

podido comprobar en la población estudiantil. En el caso del estudiante, a la primavera climática, se vendría a sobreañadir una a modo de primavera académica. La proximidad de los exámenes determina una inquietud psíquica, un mayor trabajo, horas robadas al sueño, etc., y todo ello repercutiría sobre el vegetativo, haciéndole más labil y fácilmente irritable. Con REDEKER, debemos admitir que todo lo que aumenta la excitabilidad del sistema nervioso de la vida vegetativa se traduce a su vez en un aumento de la sensibilidad de la piel frente a la tuberculina.

Dado que de la infección depende el "ser o no ser" de la reacción tuberculínica, puesto que la infección es la que determina la positividad, ya que si el organismo no alberga bacilos de Koch, la tuberculina es negativa, y si en los infectados se llega a una esterilización bacilar de las lesiones, la tuberculina se negativiza, es lógico que los factores infectivos tengan en el tipo y quantum de respuesta a la tuberculina una mayor importancia que los factores constitucionales.

En el quantum de la respuesta tuberculínica, por lo que a la infección se refiere, nosotros pensamos que, en principio, ello obedece a un simple juego de factores: de una parte, del grado de incitación antigénica; de otra parte, del grado de reactividad orgánica. Uno de nosotros hace ya años que llamó la atención sobre la frecuencia de hiperergias tuberculínicas en las formas de comienzo de la llamada tuberculosis inaparente o inadvertida; es decir, de las tuberculosis de comienzo, que por no dar lugar a síntomas son descubiertas inesperadamente en una serie de sujetos aparentemente sanos, con ocasión de la práctica de reconocimientos seriados. Fue atribuida esta hiperergia tuberculínica a la frecuente aparición en estas formas incipientes inaparentes de pequeñas y repetidas diseminaciones hematógenas localizadas en las zonas altas del pulmón, en las que, tras la aparición de imágenes nodulares en vértices o regiones infraclaviculares, un cierto tiempo después aparecía otra siembra hematógena en otras de las parcelas altas, aparición que se acompaña de la reabsorción parcial o completa de la siembra anterior, y este tejer y destejer hematógeno, que por uno de nosotros ha sido denominado comienzo de tipo caleidoscópico, daría lugar a una intensa incitación antigénica, la que a su vez sería la determinante de la hiperergia tuberculínica. Tras un cierto tiempo de cesar la iteración hematógena, la hiperergia tuberculínica mengua y acaba por desaparecer. Dice CANETTI en su magnífica monografía sobre la alergia en tuberculosis, que el mayor grado de intensidad de la respuesta tuberculínica tiene lugar en los enfermos que presentan lesiones pequeñas; a continuación, en los infectados no enfermos; tras éstos, en los enfermos con lesiones de mediana extensión y gravedad, y, finalmente, los enfermos con lesiones extensas y graves serían los que presentarían una menor reacción tuberculínica. Por lo que

se refiere al grupo de enfermos con lesiones pequeñas, nosotros pensamos que la intensa reactividad tuberculínica, más que por la pequeñez de la lesión, está determinada por obedecer con frecuencia estas lesiones de comienzo a una repetida "hematogenización" de la infección, y este repetido paso de antígenos al torrente circulatorio, esta repetida incitación antigénica, sería la responsable de la hiperergia tuberculínica. En los enfermos con lesiones extensas y graves, la escasa reactividad tuberculínica sería expresión del desmayo defensivo. El organismo siderado por la infección no puede mantener el nivel adecuado de anticuerpos y, por tanto, la respuesta ha de ser forzosamente débil sea cual fuere la cuantía y grado de la incitación antigénica.

Constituye regla de frecuente y fácil comprobación en biología el hecho de que las excitaciones de pequeña y mediana cuantía intensifican y aceleran la respuesta orgánica, mientras que las intensas la inhiben y puede incluso llegar a anularla si son desmesuradamente intensas. BAUER ha mostrado cómo en conejos con lesiones tuberculosas muy extensas o en enfermos muy avanzados hay una marcada disminución de la reactividad neuromuscular, y ello no solamente frente a la tuberculina, sino también ante una serie de excitaciones inespecíficas. Por el contrario, ha visto BAUER cómo cuando se trata de lesiones pequeñas la reactividad neuromuscular aparece aumentada. En el último trabajo de BAUER, aparecido en 1956, estudió el comportamiento de la cronaxia y la reobase, mostrando cómo la capacidad reactiva, tanto sensitiva como motora, es tanto menor cuanto mayor es el grado de actividad de la lesión tuberculosa. La intensa excitación a que dan lugar las lesiones avanzadas origina una marcada disminución de la excitabilidad sensitiva y motora, así como de la neurovascular, y se acompaña una mengua en la formación de linfocitos. Al mejorar las lesiones, la reactividad no solamente vuelve a alcanzar el nivel normal, sino que con frecuencia lo sobrepasa. Sería todo ello semejante a lo observado por WEDENSKI en los preparados de nervio y músculo, en los que ve cómo tras la lesión del músculo o nervio aparece lo que este autor llama fase depresiva, para tras ello sobrepasar los valores normales en la por WEDENSKI denominada fase de exaltación. En la fase depresiva aparecerían, según BAUER, los hechos siguientes: inhibición del tono vagal, reacción tuberculínica débil, predominio de las alfa y beta sub globulinas, inhibición de la excitabilidad motora y sensible, así como en la formación de linfocitos y en la función suprarrenal (disminución en la eliminación urinaria de los 17-cetosteroides. En la exaltación se darían los hechos contrarios acompañados de un predominio de las globulinas gamma).

Para LASZLO, la tuberculina no sería una reacción de anticuerpos, sino una estructura eritemopapular refleja, cuya intensidad sería direc-

tamente proporcional al grado de excitabilidad del sistema nervioso central, y por ello estaría aumentada en el estadio incipiente neurógeno y disminuida en la esquizofrenia estuporosa. Asimismo y por idéntica razón, añade LASZLO, durante el sueño, la excitabilidad tuberculínica disminuye a la mitad y la novocaína de acción prolongada puede evitar su aparición. En el trabajo de LASZLO, aparecido en 1957, se dice que la hidrazida es capaz de aumentar la reactividad tuberculínica por la acción sobre el sistema nervioso vegetativo, y buena prueba de ello es el aumento observado en individuos no tuberculosos sometidos a hidrazida. Es decir, exactamente lo mismo que uno de nosotros decía, y creemos, por primera vez, en un trabajo publicado cuatro años antes.

El que lesiones tuberculosas del mismo grado y extensión puedan determinar respuestas tuberculínicas bien distintas, de unos individuos a otros, sería debido al distinto grado de reactividad en cada individuo en función de una serie de factores ajenos a la infección en sí, alguno de los cuales ya hemos considerado anteriormente. Esto serviría para explicarnos por qué la intensidad de la reacción tuberculínica en un determinado enfermo, por sí sola es poco lo que nos puede orientar en la clínica respecto a las características y evolutividad lesionales; en cambio, ya puede proporcionarnos datos de interés si estudiamos el comportamiento de la reacción tuberculínica de modo periódico durante la evolución de la enfermedad. Aquí se podría parodiar la frase de CANETTI respecto a que representa una quimera el tratar de señalar en el orden diagnóstico el límite de la concentración tuberculínica, que permitiría separar los enfermos de los infectados, podríamos decir que quimérica sería también la situación del clínico que quisiera deducir conclusiones pronósticas del resultado de la mayor o menor sensibilidad mostrada por el enfermo ante una prueba tuberculínica.

El grado de reactividad tuberculínica no solamente depende del factor infectivo, sino de una serie de factores individuales y peristáticos, algunos de los cuales hemos considerado. La característica del órgano efector de la piel puede modificarla en grado sumo. Al factor piel de los clínicos franceses se atribuye la anergia tuberculínica aparecida, por ejemplo, tras el sarampión. Se trataría de una anergia exclusivamente cutánea pasajera y sin repercusión sobre la situación inmunobiológica, general y orgánica. Uno de nosotros, en un trabajo publicado hace más de 20 años, mostró cómo disminuye la sensibilidad a la tuberculina en las pequeñas zonas de piel que habían sido radiadas valiéndose de un localizador con rayos ultravioleta. Se comparó la pápula tuberculínica obtenida en las pequeñas zonas pigmentadas por los ultravioleta con la obtenida en las zonas inmediatas de piel no radiada, y se hizo un estudio comparativo de la fórmula leucocitaria local. La menor pápula

en las zonas de piel desensibilizada se acompañó de una disminución en el número de linfocitos y monocitos, sobre todo de los primeros. Con arreglo a ello señalamos a los linfocitos y monocitos como las células representantes de la alergia tuberculínica. Años después de la aparición de nuestro trabajo se consiguió por primera vez la transmisión pasiva de la alergia tuberculínica valiéndose de la inyección de células de la serie linfomonocitaria, que vino así a confirmar nuestra tesis acerca de que estas células eran las vectores de la alergia tuberculínica.

Las rápidas modificaciones determinadas por los antibióticos en el curso de la enfermedad tuberculosa se prestan muy bien para el estudio del comportamiento de la reacción tuberculínica, en relación con el estadio y tendencia evolutiva de la enfermedad. Unos autores, como BETTEGA, HEWELL y HIRSCH, dicen haber observado una menor reactividad tuberculínica tras el tratamiento con antibióticos; otros, como PANCOTTO, SPADA, TURNER, ROBINSON, MASERA, OMODEI-ZORINI, MORELLI, registran un aumento, y, en fin, un tercer grupo, BARNWELL, KORB, CRIEP, no encuentran modificaciones apreciables. Las diferencias entre los distintos autores son debidas, creemos nosotros, a una serie de causas: tiempo de la observación. En unos casos sólo se ha tenido en cuenta los dos o tres primeros meses, mientras que en otros, la observación se ha prolongado un año; tipo de antibióticos, de la asociación de antibióticos empleados, aparición o no de mejoría, grado de enfermedad (en unos casos predomina la enfermería leve; en otros, por el contrario, domina el grupo de los enfermos avanzados). Este último aspecto lo consideramos como fundamental. Los enfermos con lesiones muy avanzadas se muestran, en general, como muy hipoérgicos antes del tratamiento, y en ellos, al mejorar con los antibióticos, la reacción tuberculínica se hace más intensa. En los enfermos leves con pequeñas lesiones, la antibioterapia, a lo que suele dar lugar, por el contrario, es a una mengua de la reactividad tuberculínica.

De la experiencia adquirida por uno de nosotros acerca de las modificaciones de la reacción tuberculínica en el curso de tratamientos realizados con antibióticos, sacamos la enseñanza de la gran influencia ejercida a este propósito por las modificaciones habidas en el estado general, y así observamos cómo la sensibilidad tuberculínica en los que más se modifica era en aquellos enfermos con mal estado general al comienzo de la prueba y en los que éstos mejoraban, de modo manifiesto, en el transcurso del tratamiento. Por el contrario, en aquellos enfermos con buen estado general, la sensibilidad tuberculínica decrecía con alguna frecuencia. En los primeros, el aumento de la sensibilidad era la consecuencia de una mayor reactividad orgánica general y del órgano efector, del cutis, al desaparecer el estado de hipoergia motivado

por la sideración orgánica determinada por la infección. La disminución observada a veces en los enfermos que al comienzo de la cura mostraban un buen estado general, lo atribuimos a la disminución del paso de antígenos bacilares al torrente circulatorio como consecuencia de la antibioterapia. Al enjuiciar las modificaciones de la reacción tuberculínica en la evolución de la infección tuberculosa, siempre, creemos nos-

otros, debemos tener presente los dos aspectos señalados: grado de reactividad y grado de antigenización o antigenidad. El aumento de cualquiera de las dos se traducirá en un aumento a su vez de la respuesta tuberculínica; pero, a pesar de existir un paso elevado de antígenos a la sangre, si la reactividad es precaria, como ocurre con frecuencia en las lesiones avanzadas, lo que veremos aparecer es la hipoergia.

Intensa formación de antígenos	Intensa reactividad. Intensa hiperergia tuberculínica.
	Menguada reactividad. Hipoergia y, a veces, anergia.
Escasa formación de antígenos	Intensa reactividad. Moderada hiperergia tuberculínica.
	Menguada reactividad. Moderada hipoergia tuberculínica.

Como vemos, la hiperergia tuberculínica requiere siempre una buena reactividad. Cuando un organismo es invadido por una gran masa antigénica, con frecuencia esto determina *per se* un colapso en el sistema de defensa; la anticuerpogénesis no llega a saturar los antígenos circulantes y no existen anticuerpos sobrantes para impregnar en la debida proporción las células y tejidos orgánicos. La tuberculina no encuentra anticuerpos sesiles en las células donde fue depositada y la respuesta cutánea es muy menguada. El organismo se encuentra muy abatido ante la brutal invasión antigénica. Aquí la hipoergia puede llegar a convertirse en anergia. En los casos de poca incitación antigénica, la hiporreactividad no es nunca tan acusada como en el caso anterior y el buen estado general permite un mejor equilibrio entre antígenos y anticuerpos. En el caso de la hidrazida, a más de estos factores infectivos específicos habrá de tenerse en cuenta otros aspectos inespecíficos ajenos a la infección, cual son el factor neurovegetativo y el metabólico. La hidrazida aumenta la excitabilidad del neurovegetativo y es posible que altere también el metabolismo hídrico, dando lugar a una mejoría inmediata del turgor cutáneo en los cutis secos, deshidratados. Tales modificaciones es natural que por sí solas den lugar a un aumento de la reactividad.

Para enjuiciar la acción ejercida por la cortisona sobre la reacción tuberculínica, hemos de tener presentes todas las series de concausas que acabamos de analizar y, posiblemente, ello nos ha de servir para explicar la aparición de resultados aparentemente contradictorios.

Antes de dar a conocer el resultado de nuestras observaciones con la cortisona, pasemos a comentar, siquiera sea brevemente, la experiencia adquirida por los que nos han precedido en sus publicaciones.

LONG y colaboradores (cit. por SELYE) han visto como la desensibilización tuberculínica del cobaya, determinada por el ACTH, es abolida a su vez por el propiltiurazilo. Según GERMUTH y colaboradores (cit. por SELYE), la inhibición por el ACTH del fenómeno de Arthus, inducido

en el conejo por la inyección intracutánea de albúmina, sería debida a una disminución de los anticuerpos circulantes, dado que tal inhibición no ocurría en la transmisión pasiva local del fenómeno de Arthus, ya que la tasa de anticuerpos no disminuía. Los corticoides inhiben también la aparición del shock tuberculínico (PACKALEY, HARRIS, CUMMINGS y HUDGINS), así como el fenómeno de Koch (PARAF y DESBORDES, REINSMUTH).

En animales de experimentación inoculados con B. C. G. unos, con cepas de virulencia atenuada otros y otros con cepas virulentas, una serie de autores han podido comprobar la disminución de la reacción tuberculínica en el curso del tratamiento con cortisona (HARRIS, RESCIGNO, LONG, SHELDON, STOERK, BALLABIO, DERBES, HOCH, LE MAISTRE, BRIGOO, BERNARD, DANZESEN, GELL, HOUGHTON, CARLSON, LURIE). (Las referencias de todos estos trabajos puede encontrarse en la publicación de RIZZO, EVEN y SCARPONI). GERNEZ-RIEUX, DERBES, BLOCH y BRIGOO advierten que, si bien es cierto observaron una disminución en el tamaño de la pápula y el eritema, vieron cómo, simultáneamente, la zona de necrosis central era mayor en los animales tratados con cortisona.

En los estudios experimentales parece existir, pues, un resultado unitario, en el sentido de que la cortisona y derivados inhiben la reacción tuberculínica. Esta acción parece ejercerse especialmente sobre los componentes inespecíficos de la inflamación. Entre los trabajos clínicos y experimentales es a establecer, a nuestro juicio, una diferencia fundamental, cual es que en la experimentación las dosis de hormonas empleadas han sido, con gran frecuencia, excesivas.

En la clínica, los resultados recogidos no presentan un matiz tan unitario y homogéneo como los que acabamos de citar en la experimentación animal. La mayoría de los clínicos registran como dominante una menor reacción tuberculínica en los enfermos sometidos a la corticoterapia. Así, ROSSI y BARTOLOZZI, LE MAISTRE y THOMP-

SETT, WALLNER, CHAUSSET, BULGARELLY y ROMANO, CHAKRAWARTY, FREEMAN, WOLLNER, LONG y FAVOUR, SPINA, PERELLI, BESTA-VALENTE, GOLTH, PETRUCCIOLI (referencias pueden encontrarse en trabajos de SCARPONI y RIZZO, y EVEN). Algunos, como FREEMAN, registran hasta incluso negativización. Muchos de estos autores encuentran una reacción muy atenuada que no pasa de la fase eritematosa en sujetos en los que la tuberculina daba lugar antes del tratamiento cortisónico a reacciones flictenulares o necróticas. Con alguna frecuencia resaltan la aparición de reacciones en cocarda o escarapela, constituida por una zona central, rodeada de un área arreactiva y, por fuera de esta última, de una zona eritematosa. WASZ-HOCKERT, en casos muy avanzados, encuentra un área media de 93 mm.² antes del comienzo del tratamiento, de 75 mm.² durante el tratamiento y de 109 mm.² al terminarse el tratamiento. Los resultados encontrados por la serie de autores que acabamos de referir, en los que la merma de la reacción tuberculínica aparece como marcada dominante, estarían apoyados con los registrados por GUILLERMAND y EVEN en el empleo de la hormona somatotropa (STH). GUILLERMAND señala una intensificación de la reacción tuberculínica en el 73 por 100 de los enfermos. BALLABIO y BONOMIO también han podido ver cómo la DOCA intensifica la reacción tuberculínica del conejo. Recordemos que dentro de la tesis de SELYE, la hormona somatotropa (STH) viene a ser algo así como la hormona anabólica de la inflamación, que rige el grupo de las hormonas anabolizantes (testosterona y dexametasona), mientras que la hormona adrenocorticotropa regiría el grupo catabolizante. El antagonismo existente en ambos tipos de hormonas sería semejante, según SELYE, al que podría existir entre el simpático y el vago.

Algunos autores señalan no haber encontrado modificaciones esenciales en el comportamiento de la reacción tuberculínica. Así, por ejemplo, BRETON, al igual que JULIEN MARIE y CRUZIANI, en tuberculosis infantiles, refiere no haber observado ninguna modificación interesante. RIZZO, en cuatro enfermos, entre veinte en los que la tuberculina era negativa al 1 por 100, vio aparecer una reacción interesante positiva. En otros dos que era fuertemente positiva mantuvo este carácter. En el resto no hubo variaciones notables, que atribuye a emplear dosis bajas de cortisona y ACTH. GERNEZ-RIEUX, de treinta y dos casos, en veintiuno no encuentra ninguna modificación apreciable; en siete, una inhibición, y en cuatro enfermos con reacciones negativas antes del tratamiento, éstas llegaron a ser positivas y así permanecieron después de cesar el tratamiento. Resultados de tipo indiferente son también referidos por CARDEN, FISCHER. No faltando algunos autores, como P. BOURGEOIS, que señalan como algo más frecuente la intensificación de la pápula tuberculínica. SCARPONI ha hecho un estudio comparativo de

la pápula tuberculínica obtenida con anatumberculina y de la conseguida mezclando la anatumberculina con 2,5 mlg. de prednisona, habiendo observado un 70 por 100 de disminución en la reacción tuberculínica en el segundo grupo. En el 50 por 100, la merma fue marcadísima. El diámetro medio, de 25-30 mm., se redujo a 8, y las reacciones de tipo necrótico y flictenular se convirtieron en reacciones de tipo papuloeritematoso, con reacciones a veces de tipo escarapela o cocarda. No pudo observar ninguna relación entre el comportamiento de las reacciones tuberculínicas y la evolución clinicoradiológica. LINQUETTE y colaboradores hacen un estudio semejante al de SCARPONI, inyectando 2,5 mlg. de hidrocortisona en una de las pápulas tuberculínicas. De 35 casos estudiados, observaron una negativización en 9 y una disminución en 22. Practicaron, además, una biopsia cutánea, observando cómo la hidrocortisona disminuye el componente inflamatorio. Resumiendo la serie de trabajos referidos, pudiéramos decir que en la experimentación animal y en los casos de clínica humana en los que se empleó localmente el preparado cortisónico, las publicaciones señalan una evidente y casi constante disminución de la pápula tuberculínica. En la clínica humana, y empleando las hormonas por vía general, la mayoría de los autores han encontrado también una acción inhibitoria dominante de los preparados cortisónicos sobre la pápula tuberculínica; pero al lado de esta mayoría figura un grupo importante, en los que los resultados obtenidos no ofrecen tendencia dominante alguna. De ello podría deducirse quizá que para que la cortisona llegue a ejercer una acción inhibitoria se requiere un mínimo de concentración, que varía de unos enfermos a otros, y cuando este mínimo se sobrepasa con creces (como ocurre en la experimentación animal y en la inyección en la misma pápula de la hidrocortisona) los resultados, muy claros y evidentes, abogan en favor de una acción marcadamente inhibitoria.

LANE, estudiando el comportamiento de la reacción tuberculínica a la primera dilución de PPD en 43 enfermos, encuentra que el 90 por 100 de los sujetos que mostraban reacción positiva excretaban por orina menos de 15 mlg. de cetosteroides a las 24 horas. En cambio, el 87,5 por 100 de sujetos negativos a la primera dilución de PPD mostraban una eliminación superior a los 15 mlg. En los negativos, la eliminación media fue de 16,3 mlg., mientras que en los positivos fue de 8,5 mlg. en las 24 horas. Estos estudios de LANE vendrían a mostrar también la acción inhibitoria ejercida por los glucocorticoides, si bien, por lo que se refiere a los cetosteroides, debiera ser considerado el origen testicular además del adrenal, aparte de que el metabolismo de estas sustancias es también influido por el hígado.

Ya SELYE, con antelación a estos trabajos de LANE, había sugerido que la depresión tuberculínica aparecida en una serie de enfermedades:

intervenciones quirúrgicas y circunstancias biológicas especiales, podría ser el resultado de una aumentada producción corticoide, como respuesta a stress de tipo vario inespecífico.

Nombres	Area al 1/100.000	Area al 1/10.000	Estado lesional
A., A.	A = 27,47 mm ² A ₁ = — D = — D ₁ = —	A = 13,78 mm ² A ₁ = 131,88 mm ² D = 20,71 mm ² D ₁ = 132,66 mm ²	+++
B., E.	A = 173,48 mm ² A ₁ = 75,36 mm ² D = 27,47 mm ² D ₁ = 153,86 mm ²	A = 106 mm ² A ₁ = 400 mm ² D = 60,44 mm ² D ₁ = 153,86 mm ²	+++
C., C.	A = — A ₁ = — D = — D ₁ = —	A = — A ₁ = — D = 6,28 mm ² D ₁ = 2,35 mm ²	++
C., I.	A = 276,32 mm ² A ₁ = 43,96 mm ² D = — D ₁ = 37,68 mm ²	A = 194,27 mm ² A ₁ = 266,90 mm ² D = — D ₁ = 122,46 mm ²	+++
G., M.	A = 196,64 mm ² A ₁ = 19,62 mm ² D = 13,72 mm ² D ₁ = 18,24 mm ²	A = — A ₁ = 69,08 mm ² D = 42,39 mm ² D ₁ = 43,96 mm ²	+++
G., C.	A = 176,62 mm ² A ₁ = 28,26 mm ² D = — D ₁ = 9,42 mm ²	A = 376,80 mm ² A ₁ = 112,25 mm ² D = 84,78 mm ² D ₁ = 122,46 mm ²	+++
G., V.	A = 186,93 mm ² A ₁ = 132,66 mm ² D = 23,54 mm ² D ₁ = 91,84 mm ²	A = 31,40 mm ² A ₁ = 270,82 mm ² D = 37,68 mm ² D ₁ = 235,50 mm ²	+++
M., A.	A = 7,85 mm ² A ₁ = 50,24 mm ² D = — D ₁ = 28,26 mm ²	A = 43,96 mm ² A ₁ = 153,02 mm ² D = 48,98 mm ² D ₁ = 141,30 mm ²	+++
M., M. P.	A = — A ₁ = — D = 26,75 mm ² D ₁ = —	A = — A ₁ = 12,56 mm ² D = 21,57 mm ² D ₁ = 11,77 mm ²	++
M., M.	A = 19,62 mm ² A ₁ = — D = — D ₁ = —	A = 7,06 mm ² A ₁ = 52,97 mm ² D = — D ₁ = 50,24 mm ²	++
P., A.	A = — A ₁ = — D = — D ₁ = no se hizo.	A = — A ₁ = 43,96 mm ² D = — D ₁ = no se hizo.	+++
R., S.	A = 1.125,43 mm ² A ₁ = 193,28 mm ² D = 69,08 mm ² D ₁ = 49,45 mm ²	A = 211,95 mm ² A ₁ = 353,25 mm ² D = 43,96 mm ² D ₁ = 1.012,65 mm ²	+++
R., S.	A = 207,24 mm ² A ₁ = — D = — D ₁ = —	A = — A ₁ = 70,65 mm ² D = — D ₁ = 1,57 mm ²	+++
V., J.	A = 70,65 mm ² A ₁ = 19,62 mm ² D = — D ₁ = —	A = 7,85 mm ² A ₁ = 175,84 mm ² D = 7,06 mm ² D ₁ = 23,55 mm ²	+++

A = Antes del tratamiento.
A₁ = Un mes de tratamiento.
D = Concluido el tratamiento.
D₁ = Un mes después del tratamiento.
++ = Lesiones moderadamente avanzadas.
+++ = Lesiones muy avanzadas.

Nosotros hemos practicado la reacción tuberculínica con diluciones al 1 por 100.000 y al 1 por 10.000 antes de comenzar el tratamiento, al mes de haberlo iniciado, a los tres meses, con ocasión de darlo por terminado, y un mes después de concluirlo. Como preparado utilizamos el Dacortín, que nos fue proporcionado gentilmente por la Casa Merk, y quisiéramos aprovechar esta ocasión para expresar a la firma Igo-da Merk nuestro reconocimiento.

Por tratarse de enfermos la mayoría de ellos con lesiones muy extendidas, y pensando en la contingencia de un desmayo suprarrenal, tras el empleo de la prednisona se administró el medicamento a una dosis de 10 miligramos diarios, cuatro días en semana, descansando los tres restantes. Se emplearon, pues, dosis pequeñas y con carácter intermitente. La concentración que pudo llegar a alcanzar la droga a nivel de la pápula tuberculínica debió ser siempre muy reducida, y las modificaciones aparecidas en el comportamiento de la pápula hay que pensar que estuvieron fundamentalmente influidas por las modificaciones determinadas sobre la evolución lesional y clínica.

Observamos un comportamiento bien distinto en la pápula, según se tratara de diluciones al 1 por 100.000 y al 1 por 10.000. En la dilución al 1 por 100.000 se registra una disminución de la pápula en el 87,5 por 100, 100 por 100 y 64,4 por 100, al primero, tercer mes de tratamiento y un mes después de haber terminado éste, respectivamente. Por el contrario, con la dilución al 1 por 10.000, en la mayoría de los enfermos se observó aumento del área papular, y así esto ocurrió en 87,5 por 100 (primer mes), 57,1 por 100 al terminar el tratamiento y 63,6 por 100 un mes después de haberlo terminado. Estos distintos porcentajes están calculados comparando el área papular en cada época con la que presentaba el enfermo antes de iniciar el tratamiento.

La diferencia más notable en el comportamiento del área papular frente a las dos diluciones fue, pues, con ocasión de cumplirse el primer mes de tratamiento. Nosotros lo interpretamos como consecuencia de la mejoría habida en la situación inmunobiológica y, por ende, en el estado general. Se trataba, en general, de enfermos con lesiones muy extensas y con precario estado general, es decir, al lado de una intensa antigenización determinada por la extensión lesional, el grado de reactividad era muy menguado. En este tipo de enfermos, donde LIEBERMEISTER encontró la por él llamada disergia, caracterizada por una alta sensibilidad tuberculínica, con positividad para la tuberculina a altas diluciones. Ello, diríamos nosotros, sería expresión de la intensa y constante antigenización, que daría lugar a una estesia elevada. Pero en este tipo de enfermos, la reactividad, la ergia, es menguada, como consecuencia de la precaria situación inmunobiológica y del mal estado general. En el tratamiento con esteroides, por el efecto barrera, por el "enquis-

tamiento" de la lesión tuberculosa, la intensa antigenización disminuye, y con ello la estesia, y aumenta, por el contrario, la reactividad.

Al terminar el tratamiento observamos un 100 por 100 de disminución en el área de las intradermos practicadas con la dilución al 1 por 100.000, y esto ocurrió en algo más de la mitad de las pápulas con la dilución al 1 por 10.000. En el total de las pápulas hubo, pues, una marcada tendencia a la disminución. Al mes de haber terminado el tratamiento, y con relación a los resultados encontrados a la terminación del mismo, la tendencia observada es, por el contrario, al aumento, sobre todo con la dilución alta.

RESUMEN.

Se estudian los resultados observados en el comportamiento de la reacción tuberculínica en el transcurso de un tratamiento con prednisona proseguido durante tres meses en catorce tuberculosos pulmonares con lesiones avanzadas. Se hicieron simultáneamente intradermoreacciones con solución al 1 por 100.000 y al 1 por 10.000 con la tuberculina antigua de Koch al mes de haber comenzado el tratamiento, al terminarlo y un mes después de haberlo terminado. La tendencia a la disminución en el área papular fue, con mucho, más marcada en la dilución al 1 por 100.000. De ello quieren deducir los autores que la acción fundamental de los esteroides, sobre todo cuando se trata de enfermos avanzados en estado de disergia, es la de disminuir el grado de estesia, con o sin modificación simultánea y de signo contrario a veces, en el grado de ergia. En el transcurso del tratamiento con corticoides, la estesia (umbral tuberculínico elevado, como expresión de elevada antigenización) menguaría, mientras que la ergia (grado de reactividad a diluciones más bajas) mostraría tendencia, por el contrario, a aumentar. Al suspender el tratamiento aparecería el fenómeno contrario.

BIBLIOGRAFIA

- BAUER.—Zeit. fur Tbk., 108, 129, 1956.
BLOK y col.—J. Lab. and Clin. Med., 38, 183, 1951.
BRETON y col.—Rev. de la Tub., 19, 1373, 1955.
BRYGOO.—Presse Méd., 67, 768, 1955.
BUGARELLI y ROMANO.—Minerva Ped., 8, 1257, 1956 (cit. GERNEZ-RIEUX).
BOURGEOIS y col.—Rev. de la Tub., 919, 1952.
BETEGA.—Clin. Tisiol., 8, 63, 1953.
CAMERON y LONG.—Tuberculosis Medical Research. NTA., 1904, 1955. NTA New York, 1959.
CANETTI.—La alergia tuberculosa en el hombre. Ediciones Médicas Argos. Buenos Aires.
CREEP y LEVINE.—Amer. Rev. Tub., 67, 535, 1953.
CUMMINGS y HUDGINS.—Dis. Chest., 22, 239, 1952.
CHAKRAVARTY.—Dis. Chest., 32, 310, 1959.
CHAUVEY y ZUMSTEIN.—Schweiz Med. Wschr., 84, 1209, 1954.
EBERT.—Amer. Rev. Tub., 65, 64, 1952. (Cit. LANE.)
GERNEZ-RIEUX, WAREMBOUR y PAUCHANT.—La corticoterapia suprarrenal en el tratamiento de la tuberculosis. Edit. Masson. Paris, 1958.
HEWELL.—Amer. Rev. Tub., 69, 733, 1954.
GUILLERMAND y col.—Rev. de la Tub., 19, 1386, 1955.
HIRSCH y col.—Deut. Gesund. heit., 8, 252, 1953.
JULIEN-MARIE y CRUZIANI.—Presse Méd., 60, 829, 1952.
KORR.—Bei. Klin. Tub., 108, 353, 1933.
MYERS.—Dis. Chest., 35, 36, 1959.
MAISTRE y col.—J. Clin. Invest., 30, 445, 1950. (Cit. LANE.)
LANE y col.—Amer. Rev. Tub., 73, 795, 1956.
LASZLO, LEVENDEL.—Act. tub. scand., 33, 107, 1957.

- LINQUETTE y col.—Echo. Med. Nor., 26, 328, 1955. (Cit. GERNEZ-RIEUX.)
LEVY y RUSSELL.—Amer. Rev. Tub., 76, 666, 1959.
PARAF y DESBORDES.—C. R. Soc. Biol., 144, 1666, 1950.
RIZZO.—Arch. do Ibit., 15, 158, 1956.
ROBINSON y col.—New England. J. Med., 252, 983, 1955.
ROSSI y BARTOLOZZI.—Rev. Clin. Pediat., 58, 75, 1956. (Cit. GERNEZ-RIEUX.)
SCADDING.—Tubercle, 37, 371, 1956.
SCARFONI.—Lotta contro la Tuberc., 28, 778, 1958.
SELYE.—Fisiología y patología de la exposición al stress (sufrimiento). Edit. Cient. Médica. Barcelona, 1954.
TURNER.—Tubercle, 34, 155, 1953.
WALLNER y col.—Amer. Rev. Tub., 66, 161, 1952.
WASZ-HOCKERT y col.—Act. Tub. scand., 32, 232, 1956.
ZAPATERO.—La tuberculosis pulmonar inadvertida y los reconocimientos médicos radiológicos seriados. Madrid, 1946. Publicaciones del Patronato Nacional Antituberculoso.
ZAPATERO.—La sensibilidad tuberculínica en el curso de la cura con isoniazida en la monografía: Las hidrazidas en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Edit. Paz Montalvo. Madrid, 1953.
ZAPATERO.—Alergia e inmunidad adquirida en tuberculosis. En el tratado de Patología Médica del Profesor Enriquez de Salamanca. Tomo IV. Edit. Científico Médica. 1957.
ZAPATERO.—Zeit. fur. Tbk., 1936.

SUMMARY

The results observed at the behaviour of the tuberculinic reaction in the course of a treatment with Prednisone extended over a period of time of three months at 14 patients suffering from pulmonary tuberculosis with advanced lesions are studied. At the same time intradermoreactions with a 1:100.000 and a 1:10.000 solution with Koch's old tuberculin were realised one month after the beginning of the treatment, at its end and one month after its end. The trend towards a diminution in the papular area was by far most notable at the 1:100.000 solution. The authors think to be entitled to deduce therefrom that the fundamental action of the steroids, above all when it is the question of patients in an advanced state of dysergia is that of diminishing the degree of esthesia with or without any simultaneous modification, and sometimes with opposed signs as to the degree of ergia. In the course of the treatment with corticoides esthesia (elevated tuberculinic commencement as an expression of elevated antigenization) used to diminish whilst in turn ergia (degree of reactivity at lower dilutions) used to show a trend to increasing. On suspending the treatment the contrary phenomenon used to appear.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird das Verhalten der Tuberkulinreaktion im Laufe einer dreimonatlangen Prednisonbehandlung von 14 Lungetuberkulösen mit vorgeschrittenen Läsionen studiert. Einen Monat nach Beginn der Behandlung, bei Beendigung derselben und einen Monat nachher wurden gleichzeitig Intradermoreaktionen unter Anwendung der alten Koch-Tuberkulinlösung in Konzentrierung 1:100.000 und 1:10.000 durchgeführt. Mit der 1:100.000 Lösung war eine weit grössere Tendenz zur Verminderung der papulären Zona zu beobachten. Die Autoren glauben daraus schliessen zu dürfen, dass die

Steroide grundsätzlich eine den Grad der Ästhesie herabsetzende Wirkung haben, mit oder ohne gleichzeitige Veränderung und manchmal entgegengesetzten Merkmalen im Grade der Ergie, vor allem wenn es sich um Kranke im vorgeschrittenen Grade der Dysergie handelt. Im Verlaufe der Behandlung mit Kortikoiden käme es zu einer Abnahme der Aesthesie (hohe Tuberkulinschwelle als Ausdruck der hohen Antigenisation), während die Ergie (Reaktivitätsgrad für niedrigere Lösungen) dafür hingegen eine Neigung zur Erhöhung aufweisen würde. Bei Einstellung der Behandlung sollte dann das entgegengesetzte Phänomen in Erscheinung treten.

RÉSUMÉ

On étudie les résultats observés dans la conduite de la réaction tuberculinique pendant un traitement avec Prednisone, poursuivi pendant trois mois chez 14 tuberculeux pulmonaires avec des lésions avancées. On fit simultanément des intradermoréactions avec solution à 1 par 100.000 et à 1 par 10.000 avec l'ancienne tuberculine de Koch, un mois après le commencement du traitement, une fois celui-ci fini et un mois après. La tendance à la diminution de la surface papuleuse fût bien plus marquée dans la dilution à 1 par 100.000. De là que les auteurs veulent déduire que l'action fondamentale des stéroïdes, surtout lorsqu'il s'agit de malades avancés, en état de dysergie, est celle de diminuer le degré d'esthésie, avec ou sans modification simultanée et signe contraire par fois dans le degré d'ergie. Pendant le traitement avec des corticoïdes, l'esthésie (seuil tuberculinique élevé, comme expression d'antigénisation élevée) diminuerait, tandis que l'ergie (degré de réactivité à des dilutions plus basses) montrerait, par contre, tendance à augmenter. Lorsqu'on suspend le traitement, le phénomène contraire se présente.

LA ONDA P EN LAS CARDIOPATIAS CONGENITAS

A. SÁNCHEZ-CASCOS, P. DE RÁBAGO y M. SOKOLOWSKI.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Laboratorio Cardiorrespiratorio.
Madrid.

En un trabajo anterior²⁰ hemos investigado el comportamiento de la onda P en las cardiopatías congénitas, agrupadas según la situación hemodinámica en que se encontrara la aurícula derecha. Encontramos que hay dos patrones electrocardiográficos distintos, según que la au-

ricula derecha esté sobrecargada sistólica o diastólicamente: en aquella, la onda P es alta (de 3 o más mm.), afilada, de pico precoz (tiempo de consecución del pico menor, de 5 cts. de segundo), y va seguida frecuentemente de una onda Ta marcada; en la sobrecarga diastólica, la onda P es más ancha (aunque sin llegar a la anchura de la llamada "P mitral") y el tiempo de consecución de su pico está alargado, siendo superior a 4 cts. de seg.

Nos proponemos ahora revisar los rasgos electrocardiográficos de la onda P en los distintos tipos de cardiopatías congénitas.

MATERIAL Y MÉTODOS.

De nuestra casuística de cardiopatías congénitas hemos considerado solamente aquellos casos en los que se practicó el cateterismo cardíaco y que, naturalmente, no presentaban fibrilación auricular. En total reunimos cuarenta y cuatro casos.

En todos ellos consideramos los siguientes datos:

1. Voltaje de las ondas P y Ta, en decimilivoltios (mms.), en derivación II.
2. Tiempo de consecución del pico de la P en derivación II, en cts. de seg.
3. Clase de sobrecarga de aurícula derecha definida por:
 - a) Sobrecarga sistólica.—Onda P en derivación II de, al menos, 2,5 mms. En un caso consideramos que existía sobrecarga sistólica, con una P que media 2,2 milímetros, pero que iba seguida de una onda Ta de 1 milímetro.
 - b) Sobrecarga diastólica.—Tiempo de consecución del pico de la P, mayor de 4 cts. de seg., en derivación II.
4. Eje de la P, medido con un sistema de referencia hexaxial basado en el triángulo de Burger.
5. Longitud del espacio P-R en cts. de seg.
6. Índice de Macruz, obtenido dividiendo la anchura de la P por la duración del segmento P-R (tiempo entre el fin de la P y el comienzo de la R), ambos datos, en cts. de seg., en derivación II.
7. Signo de Cabrera: P difásica + — en derivación V, con una rápida deflexión entre los dos picos.

RESULTADOS.

Los datos completos están expuestos en la tabla I. En la figura 1 están representados los ejes de la onda P en cada caso y los ejes medios de los distintos tipos de sobrecarga auricular derecha.

1. *Comunicación interauricular (C. I. A.).*—Tenemos cinco casos, de los que dos presentaban sobrecarga diastólica de aurícula derecha; uno, sobrecarga doble, y los otros dos estaban libres de sobrecarga de dicha cámara. El eje eléctrico de los casos con sobrecarga diastólica era de + 14° y + 15°; el de sobrecarga doble, de + 50°; el de los casos sin sobrecarga, de + 24° y + 26°, respectivamente. El P-R fue normal en todos los casos, oscilando entre 12 y 18 cts. seg. El índice de Macruz fue de 1,3 y 2,0 en los casos con sobrecarga diastólica de aurícula derecha, de 1,2 en el con sobrecarga doble, de 0,7 y 1,0 en los sin sobrecarga. El sig-