

agudo de pulmón es múltiple y variada. Hay el "edema primitivo" y el que aparece como complicación de algún proceso morboso, que es el "secundario", o todavía mejor la clasificación patogénica que inserta en su obra el Prof. JIMÉNEZ DÍAZ: El edema infectivo y el mecánico, entrando en el primero los que complican un proceso ya en marcha, los que aparecen alrededor de algún foco inflamatorio agudo, el que sin ser secundario a proceso infectivo sí lo es a infección, no rodeando foco inflamatorio alguno, y lo son dentro del segundo grupo los que se deben a alteraciones de la mecánica circulatoria en el círculo menor, incluyendo allí las lesiones orgánicas aórticas o mitroaórticas, los procesos inflamatorios de miocardio, procesos renales, traumatismos craneales, variaciones bruscas de las condiciones mecánicas del tórax y, por fin, el edema de origen anafiláctico.

Si analizamos una por una las causas capaces de producir edema en esta enferma iremos descartando posibles etiologías para llegar por exclusión a la que creemos es su causa fundamental, a nuestro modesto juicio.

No había proceso infectivo, bien satélite o autónomo, que nos pudiera explicar este desenlace; ni en la historia de la enferma, ni tampoco en nuestra minuciosa exploración, encontramos trastornos mecánicos capaces de prestarnos argumentos en pro de posible origen cardiopático; pues ya dijimos que no había lesión valvular ni miocárdica, así como tampoco nefropatía, ni edema *ex vacuo* o traumatismo craneal, y en cambio sí tenemos bien de manifiesto que la enferma que padece ahora un edema agudo de pulmón con todos sus caracteres clínicos está diagnosticada desde algún tiempo de asmática bacteriana, con pruebas cutáneas positivas y por lo tanto no hay duda que en ella hay un fondo anafiláctico manifiesto; y siendo esto así, es lógico pensar, una vez descartadas todas las otras posibilidades, que el cuadro de edema agudo de pulmón que hemos creído asistir es un edema de origen anafiláctico.

Hemos sabido, hace unos días, de nuestra enferma, que se marchó a Almería, y se encuentra perfectamente bien, habiéndole desaparecido todas las molestias. ¿Es que estamos frente a uno de los casos, que el Dr. JIMÉNEZ DÍAZ nos dice ha visto publicados, en que el edema de pulmón constituye la fase terminal del asma bronquial?

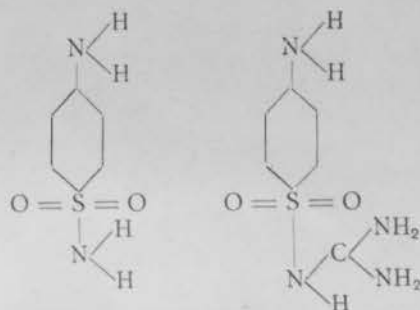
Nos queda, pues, para terminar este asunto, referirnos al proceso neumónico y del que creemos no sacar consecuencias nuevas, ya que esta neumonía fué de localización en base de pulmón derecho, precisamente típica en el adulto, y por lo demás siguió un curso clínico completamente normal.

Sabemos, además, que los asmáticos tienden mucho a padecer pulmonías.

ACCIÓN DE LAS SULFOGUANIDINAS SOBRE LAS INFECCIONES INTESTINALES

J. GARCÍA-CONDE y M. XIMÉNEZ DEL REY

MARSHALL y sus colaboradores¹, continuando los estudios de DOMAGK² sobre la acción terapéutica de las sulfonamidas lograron sintetizar en 1940 un nuevo derivado de la para-amino-fenil-sulfonamida substituyendo en su molécula un grupo H por un grupo guanidínico.



Se trata de una substancia poco soluble en el agua y de lenta absorción en el tubo intestinal, como demuestra el hecho de que su administración vaya seguida de una concentración en las heces de 500 a 2.000 miligramos por 100, no excediendo del 4 por ciento su proporción en la sangre.

Su toxicidad es inferior a la de los derivados sulfopiridínicos y sulfotiazólicos, difundándose una vez absorbida por todos los tejidos de la economía, excepción del cerebro.

Se elimina en forma de un compuesto acetilado en el hombre y en algunos animales de experimentación, compuesto que no se forma en el perro.

Su acción *in vitro* es más eficaz sobre el neumococo que la de las sulfopiridinas, y menor sobre el estreptococo hemolítico.

Sus características especiales hicieron pensar que se trataba de un remedio sumamente eficaz en aquellas infecciones que protopática o deuteropáticamente se localizan en la luz intestinal.

MARSHALL³ y sus colaboradores la ensayaron en la disentería bacilar. En los 17 casos estudiados por los investigadores norteamericanos se observó una diferencia según la precocidad en la aplicación de este remedio. Siete de ellos fueron tratados con dosis de 10 centigramos por kilogramo de peso en los dos primeros días de la evolución clínica del proceso observando una rápida desaparición, en el curso de veinticuatro horas, de la diarrea y de la fiebre. En los diez restantes casos no se aplicó hasta el sexto día y los resultados fueron más lentos.

En todos ellos se observó que los bacilos de Flexner y Shiga eran los más refractarios a la terapéutica sulfoguanidínica.

BOSELLY⁴ observó que la sulfoguanidina desarrollaba una acción más eficaz sobre el bacilo coli que el sulfotiazol, en tanto éste era más eficaz sobre el enterococo. El autor italiano encontró una positiva eficacia del preparado en todos los casos de enterocolitis en que lo ensayó.

ELLIOTT, LEVY y WILLEN⁵ estudiaron un por-

tador de gérmenes tíficos refractario a la colecistectomía y apendicectomía y en el cual la administración de 5 centigramos por kilogramo de peso, con intervalos de ocho horas, determinó en una semana la desaparición de gérmenes.

GRELL⁶ estudiando las sulfoguanidinas expuso el criterio de que la existencia de ulceraciones intestinales sería una contraindicación para la administración del fármaco, ya que se elevaría su absorción y subsiguientemente su toxicidad.



Fig. 1

a) INFECCIÓN POR SALMONELAS. — Por nuestra parte hemos tenido ocasión de ensayarlo, en tres casos de salmonelosis, casos que referimos a continuación:

G. P., de 21 años, proceso clínicamente tífico. Desde el segundo día de la iniciación del cuadro instituímos sulfoguanidina a dosis de $3 \frac{1}{2}$ gramos diarios durante seis días. Continúa la evolución sin modificación alguna y suspendemos el tratamiento, continuando con las indicaciones fisiopatológicas. Aglutinación positiva al Eberth al 1 por 200 al noveno día. Muerte en el décimoquinto día por insuficiencia circulatoria periférica.

E. S., 24 años, con idénticas características clínicas y el mismo ritmo terapéutico, se obtienen resultados negativos. Décimo día de aglutinación al paratífus B al 1 por 250. Llenadas las indicaciones fisiopatológicas, la enferma está restablecida totalmente cuarenta días después de comenzar la enfermedad.

R. B., 27 años, curso clínico, ritmo terapéutico y resultados idénticos. Aglutinación positiva al Eberth al décimo día al 1 por 250. La enferma está completamente restablecida cuarenta y dos días después de comenzar su enfermedad.

En resumen: Los resultados obtenidos por nosotros en los tres casos de infección por salmonelas con sulfoguanidinas han sido negativos.

b) COLITIS ULCEROSA. — La pobreza de recur-

sos terapéuticos con que contamos en la colitis ulcerosa nos llevó a ensayar las sulfoguanidinas en estos procesos.

Los casos estudiados corresponden a formas drómicas caracterizadas anatomopatológicamente por ulceraciones de la mucosa intestinal y de los tejidos subyacentes, clínicamente por la existencia de fiebre elevada, dolor abdominal e intensa diarrea con sangre, y etiológicamente por la ausencia de agente específico. Es decir, de aquella colitis que a la que MARAÑÓN⁷ da el nombre de autógena eliminando todos aquellos casos donde las lesiones tienen parentesco etiológico con tuberculosis, disenteria, divertículos, estreptococo, cáncer. Para nosotros la etiología avitaminósica no puede ser estimada como factor inicial de este proceso, más bien como elemento de aparición secundaria, formaría parte de la constelación etiopatogénica de esta afección.

Resumimos los casos clínicos estudiados:

C. M., 28 años. Diarrea, fiebre y dolor abdominal hace ocho años. Varios brotes de colitis ulcerosa. En de 1943 llega ante nosotros con un cuadro clínico que se confirma en radiografía. Instituímos 3 gramos de sulfoguanidina durante dos meses. A partir de entonces toma gramo y medio diario de sulfoguanidina una semana y otra no. Ocho meses más tarde volvemos a ver a la paciente cuyo estado general es magnífico; sin embargo la radiografía demuestra la subsistencia de las manifestaciones anatomopatológicas. (Véase radiografía núm. 1.)



Fig. 2

A. E., 37 años. Dolores abdominales y diarrea con sangre desde hace seis meses, con los antecedentes de un episodio similar en 1933. Diagnóstico radiográfico (véase radiografía núm. 2) de colitis ulcerosa. El tratamiento con sulfoguanidina mejora notablemente el cuadro, aplicando medicamento con dosis y ritmo idénticos a los del caso anterior.

P. N., 57 años. Desde hace dos años dolores abdominales, fiebre y diarrea, con moco y sangre. Diagnóstico radiológico (véase radiografía núm. 3) de colitis ulcerosa. Las sulfoguanidinas instituidas en la dosis y ritmo del caso anterior mejoran el cuadro y la enferma se encuentra actualmente bien.

M. T., 56 años. Enferma con molestias abdominales en fosa iliaca izquierda y copiosas diarreas. No es posible obtener radiografía por haber abandonado la enferma el Servicio. El tratamiento con sulfoguanidina la mejora extraordinariamente y cuando la vemos no presenta manifestación clínica ni radiológica alguna, encontrándose en perfecto estado.



Fig. 3

Vemos, pues, que los resultados obtenidos en tres casos de colitis ulcerosa, clínica y radiológicamente evidentes, y en uno muy sospechoso por su apariencia clínica, las sulfoguanidinas a la dosis diaria de tres gramos durante un mes, con una cura de sostén de gramo y medio diario en semanas alternas durante uno o dos meses ejerce una influencia terapéutica bien clara.

Ya desde los estudios de BASSLER⁸, que afirmó la génesis de este proceso por gérmenes pseudodisentericos, es conocida su naturaleza infecciosa. Más tarde BARGEN⁹ encontró en el 70 por 100 de los casos en las deposiciones el diploestreptococo que lleva su nombre, pudiendo demostrar en la transmisión experimental su acción patógena. Los estudios de nuestro compatriota GUTIÉRREZ ARRESE¹⁰ confirmaron ésta y la atribuyeron a una substancia identificable con la colina, por su acción vasopresora y activadora de la motilidad intestinal, que era elaborada durante la actividad metabólica del germen.

A propósito de estos trabajos, ya un poco antiguos, interesa comentar la monografía de WOHLFEIL¹¹ sobre los fermentos bacterianos. Para el autor alemán la virulencia y la acción patógena de los

gérmenes está en conexión con su actividad fermentativa. Por su acción preferente sobre las proteínas, carbohidratos, o mixta, ha establecido una clasificación de éstos señalando que el colibacilo, las salmonelas, el estreptococo y el enterococo poseen preferentemente carbohidrasas.

FREI¹² y sus colaboradores han señalado que una actividad patógena de los gérmenes más o menos acusada está en relación con las bandas de absorción del citocromo, es decir, con la presencia o no de éste en los agentes bacterianos. Son las salmonelas y el estreptococo los que tienen un contenido más débil de este elemento.

¿Es posible interpretar la actividad terapéutica de las sulfoguanidinas como el resultado de la neutralización de la función fermentativa de las bacterias?

En un principio y de modo un poco superficial se estimó que las sulfamidas en general ejercerían sobre los gérmenes una acción bacteriostática, esto es: un aletargamiento de su vitalidad. Pero, ¿por qué mecanismo? La singular influencia de estos elementos quimioterápicos sobre el neumococo permitió atribuirlo a su acción capsulolítica.

Pero las cosas no han empezado a esclarecerse hasta que se ha visto el antagonismo existente entre las sulfamidas y el ácido paraaminobenzoico. Los autores alemanes han expuesto la opinión de que las sulfamidas desplazarían de la unidad bacteriana a esta substancia, indispensable para el metabolismo de la misma. Por otra parte los estudios muy recientes de WALLERSTEINER¹³ han expuesto la opinión de que a su vez los gérmenes son capaces de crear antisulfamidas. Misteriosas antisulfamidas que no dependen de otra cosa que de la mayor o menor capacidad de la quimioterapia para neutralizar el metabolismo bacteriano, y así la sulfamidourea tiene una eficacia muy superior a la sulfamidoalantoína y al sulfamidourato.

Pero la interferencia de las sulfamidas en el metabolismo de los gérmenes, está aclarándose actualmente en trabajos extraordinariamente interesantes. ILLENYI¹⁴ ha observado una disminución del consumo de oxígeno que oscila del 25 al 75 por 100 en los cultivos bacterianos adicionados de sulfamidas. LAJOS¹⁵ ha observado una alteración del consumo de oxígeno y una perturbación del metabolismo hidrocarbonado en condiciones idénticas.

ROBERT y ZELLER¹⁶ en magníficos experimentos demostraron que las sulfamidas ejercen una inhibición de la histamina de la colinesterasa y del ácido paraaminobenzoico.

Pero los trabajos más interesantes de los hasta ahora comentados son los de FLEISCH, NICOD y REYMOND¹⁷, que han demostrado una influencia perturbadora de las sulfamidas sobre el fermento respiratorio de Warburg, reforzando la acción del ácido cianhídrico sobre los citocromos y pudiendo neutralizarse esta acción tóxica por la adición de azul de metileno al cultivo.

Todo lo hasta ahora dicho explica en parte nuestros resultados, pues si bien el germen presunto de la colitis ulcerosa pertenece en la clasificación de WOHLFEIL¹⁸ a aquellos que ejercen su actividad fermentativa de modo singular sobre los carbohidratos, a este mismo grupo pertenecen también las

salmonelas, sobre las cuales fué nuestra terapéutica absolutamente inocua.

No olvidemos que dentro de una identidad de lo que NICOLLE¹⁹ llama el mosaico antigénico existen diferencias en lo que se refiere a la actividad metabólica de las bacterias.

Así, por ejemplo, HABS y BADER²⁰ han observado que tanto la salmonela Bischoffmuller como la C de Kutzendorff pueden generar tanto una enteritis como la septicemia paratífica correspondiente, en razón de dependencia, con la actividad metabólica que desarrollan sobre el tartrato las mencionadas salmonelas.

Ulteriores investigaciones confirmarán o no esta hipótesis de trabajo, pero en todo caso no debe olvidarse que las sulfamidas amortiguan la vida bacteriana, correspondiendo en último término, como ha señalado FLEMMING²¹ la liberación de gérmenes a la actividad inmunitaria local y general.

RESUMEN. — Se hace un estudio sobre la acción de las sulfoguanidinas en las infecciones por salmonelas y en la colitis ulcerosa. Los resultados son ne-

gativos en el primer grupo de afecciones y muy variables en la colitis ulcerosa.

La acción de las sulfoguanidinas se atribuye a la interferencia que ejercen estos preparados sobre la actividad fermentativa de los gérmenes de la colitis ulcerosa.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 MARSHALL, GALVIN BRATTON, WHITE y LITCHFIELD. — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 67, 1.631, 188, 1940.
- 2 DOGMAGK y HEGLER. — *Quimioterapia de las infecciones bacterianas*, Labor, 1943.
- 3 MARSHALL, GALVIN BRATTON, EDWARDS y WALKER. — *Bull. the John Hopkins Hosp.*, 68, 1, 1941.
- 4 BOSELLI. — *Il policlinico*, 49, 15, 1942.
- 5 ELLIOT LEVY y ABNER WILLEN. — *J. A. M. A.*, 116, 2, 1943.
- 6 GRELL. — *Helv. med. acta*, 10, 1-2, 177, 1943.
- 7 MARAÑÓN. — *Diagnóstico etiológico*. Espasa-Calpe, 1944.
- 8 BASSLER. — *Intestinal Toxemia*. Davis company Filadelfia.
- 9 BARGEN y LOGAN. — *Arch. of Int. med.*, 29, 818, 1925.
- 10 GUTIÉRREZ ARRESE. — *El problema de las colitis*, 1941.
- 11 WOHLFEL. — *Klin. Wschr.*, 16, 40, 1.369, 1937.
- 12 FREY y colab. — *Biochem. Z.*, 311, 19, 1942.
- 13 WALLERSTEINER. — *W. K. S. Nature*, 151, 586, 1943.
- 14 ILLENYI. — *Biochem. Z.*, 311, 19, 1942.
- 15 LAJOS. — *Biochem. Z.*, 311, 92, 1942.
- 16 ROBERT y ZELLER. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 71, 1.606, 1941.
- 17 FLEISCH, NICOD y REYMOND. — *Helv. Physiol. et Pharmac. Acta*, 1, 3, 275, 1943.
- 18 WOHLFEL. — *Loc. cit.*¹¹.
- 19 NICOLLE. — *Ann. Inst. Pasteur*, 31, 288, 1917.
- 20 HABS y BADER. — *Klin. Wschr.*, 22, 38, 39, 581, 1943.
- 21 FLEMMING. — *Cit. por BUTLER. Lancet*, 908, 1939.

RESUMEN TERAPÉUTICO DE ACTUALIDAD

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA GONOCOCIA CON LOS PREPARADOS SULFAMIDICOS

J. GÓMEZ ORBANEJA

Para enjuiciar debidamente el estado actual del tratamiento de la gonococia con los preparados sulfamídicos es preciso que recordemos cuál era su estado antes de la introducción en terapéutica de esa medicación y valorar entonces el progreso que supone tanto en el aspecto individual de cada caso como en el social de la lucha contra la enfermedad venérea. Antes de los años 1937 y 1938, en que el uso de la medicación se generaliza, era condición precisa en la clínica, antes de instituir un tratamiento, un exacto diagnóstico bacteriológico. A nuestras consultas hospitalarias y dispensariales acuden los enfermos que presentan un proceso de blenorragia unos a los pocos días y otros pasado ya algún tiempo. Aquéllos son los que presentan generalmente una intensa supuración y en los que los caracteres clínicos nos permiten ya un diagnóstico en cuanto a la etiología del proceso. Lo que no quiere decir que nos excuse, en ningún caso, de la comprobación analítica. Otros, los menos, se presentan con un proceso supurativo reciente y de pequeña intensidad, y son éstos los casos en los que vamos a observar un gran número de procesos in-

específicos, número que según nuestra experiencia actual es cada día más numeroso. Esta esquematización asentada en los caracteres clínicos es válida para la blenorragia masculina, pero carece de valor para la enfermedad femenina. En las enfermedades más difíciles de precisar, por un lado el tiempo de existencia de la enfermedad, y por el otro el primer signo, por la intensidad de la infección y los caracteres de la supuración, la probable etiología específica. Necesitamos también aquí de una investigación bacteriológica que nos ayude a precisar su causa. Sólo así podremos estatuir una terapia adecuada.

Puede afirmarse que antes de la introducción de las sulfamidas en el arsenal terapéutico carecíamos de un agente químico activo, esterilizante en el sentido de EHRLICH, contra el germen de Neisseria. El tratamiento estaba fundado esencialmente en la terminación de la localización de la enfermedad en la "limpieza de los focos". Todos los agentes terapéuticos locales obraban más por su acción mecánica de arrastre y limpieza que por su acción química, siempre discutible a la concentración que eran utilizados. Lo mismo podía decirse de los remedios internos que se utilizaban con objeto de realizar una terapia química. Su actividad era escasa y reducida, a pesar de la resistencia de muchos a reconocerlo así, que no pasaba de determinar una mejoría transitoria. Hoy, cuando llevamos varios años en que disponemos de una terapia química eficaz, podemos ver claramente qué ligera e inútil es su actividad. Sólo entonces ha podido valorarse