

HEЛИCИDINA

UN NUEVO AGENTE TERAPEUTICO ESPECIFICO EN EL TRATAMIENTO DE LA TOS FERINA

ROMAÑA GARCÍA, VALLEJO VALLEJO Y MANTILLA
PÉREZ DE AYALA.

Helicidina es un principio orgánico de estructura aún desconocida que, aplicado inicialmente en el tratamiento de la tos ferina, ha acusado resultados clínicos no igualados hasta ahora, según nuestras experiencias, por ningún otro fármaco. El estudio de su acción sobre otros estados morbosos será objeto de nuevos trabajos, ya que en éste sólo nos ocuparemos de sus propiedades químicas y biológicas y de su acción sobre la tos ferina, considerando la etiopatogenia de esta enfermedad.

Todo lo hecho hasta ahora nos hace suponer, fundamentalmente, que nos hallamos ante un nuevo e importantísimo fármaco de especialísimas características. La rápida y espectacular modificación del cuadro clínico ferinoso no la podemos atribuir solamente a la acción bacteriolítica de la Helicidina, sobradamente constatada "in vitro", sino que debemos suponer la existencia de unos mecanismos de acción sobre el origen de su positiva eficacia.

ORIGEN DEL HALLAZGO.

Es sabido que en la Edad Media, y en plena era de la alquimia, se utilizaba el caracol para curar (?) múltiples y variadas dolencias, y su uso llegó a extenderse de tal forma que incluso alguna farmacopea recogió entre sus líneas un preparado de acción expectorante, integrado por mucílago de caracol y azúcar. Sus inconstantes y mediocres resultados clínicos hicieron que la Medicina científica abandonase su uso, que, no obstante, persistió en algunas regiones, como el Pirineo, como práctica de medicina empírica.

El Departamento de Investigación de VIR emprendió, en el año 1946, trabajos encaminados a hallar algún agente verdaderamente activo sobre la tos ferina, enfermedad que, según estadísticas, causa por sí sola más bajas entre la población infantil que todas las enfermedades de esta época juntas. En este trabajo, fijó su atención en aquella práctica empírica del uso de los caracoles. En dicha época, aconteció que una hija del propietario de Laboratorios VIR fué atacada de tos ferina; en el tratamiento de la niña nada se omitió, y el fracaso de toda la terapéutica conocida fué, una vez más, absoluto, con lo que, también una vez más, se confirmó la carencia de un tratamiento específico contra la tos ferina; pero los trabajos en busca del agente curativo estaban iniciados y fué administrada a la niña la empírica medi-

cación. Y ante la espectacular modificación del cuadro ferinoso, se decidió redoblar la atención prestada a estos estudios, que se intensificaron sin dilación.

Los trabajos han durado tres años y, en este tiempo, muchas veces nos invadió la sensación de marchar a oscuras por parajes desconocidos, encontrándonos con que el camino emprendido, en vez de permitirnos alcanzar una nueva etapa, nos situaba detrás de las anteriormente recorridas; pero, por fin, con un tesón nunca mejor aplicado, y venciendo las lagunas que indefectiblemente surgen en toda investigación, pudimos alcanzar el término de nuestra primera etapa y situarnos en condiciones de utilizar sistemáticamente en clínica el nuevo fármaco.

Los iniciales trabajos con el entonces inestable producto comenzaron por ratones, y se observó que, aquéllos que no sucumbían a la infección causada por sus impurezas y contaminaciones, subsistían prácticamente inmunes al *Hemofilus Pertussis*, ya que había que inyectarles varias dosis letales para que se acusase el efecto de la infección.

Una vez conseguida una relativa estabilización del fármaco y constatado el logro de su atoxicidad, fué administrado, a lo largo de estos tres años, a cientos de enfermos, que se prestaron voluntarios al ensayo. El porcentaje elevado de éxitos nos compensaba y alentaba a seguir las investigaciones, las que ya llegaron, en el año 1949, a un estado que permitió dar cuenta a la Dirección General de Sanidad del descubrimiento hecho; y este organismo, después de los controles que estimó pertinentes y de constatada la acción del fármaco, autorizó su utilización en España como tratamiento contra la tos ferina.

A partir de este momento, la aplicación clínica de la Helicidina se ha hecho siguiendo un riguroso control, y las primicias de sus esperanzadores resultados han sido dadas a conocer en la reunión de la Sociedad de Pediatría de Madrid en su sesión del día 9 de marzo de 1950.

ETIOPATOGENIA DE LA TOS FERINA.

Damos por aceptado que el germe descubierto en 1906 por BORDET y GENJOU es el agente etiológico de la enfermedad. Dejamos a un lado las teorías que admiten como determinante causal del proceso ferinoso a un virus filtrable o a un virus en simbiosis con el *H. Pertussis*, pues siempre y en todo caso mantenemos el criterio de que el bacilo de Bordet desempeña un papel preponderante, si no es el único, en la enfermedad que estudiamos.

Nos interesa recordar que en el *H. Pertussis* (germe aerobio, Gram negativo, no esporulado) se han reconocido modernamente cambios en su virulencia cuando se cultiva en medios artificiales, y que su degradación está en relación con la composición del medio y el tiempo transcurrido desde la siembra.

Las investigaciones de DE KRUIF (1921), apoyadas en las observaciones de BORDET y otros, han puesto de manifiesto que aquella variación va asociada con apariencias nuevas en las colonias, con la individualidad de la morfología y estructura del germen y con su antigenidad.

Los gérmenes virulentos obtenidos directamente de un foco séptico en actividad y sembrados en un medio de cultivo apropiado dan colonias de aspecto liso (S); pero cuando llevan tiempo cultivados, y por la influencia de condiciones disgenéticas diversas, toman un aspecto rugoso (R). Suspensiones microbianas preparadas con estas últimas, e inyectadas a animales de experimentación sensibles al germen en su fase virulenta, muestran ser inactivas o, al menos, activas en mucho menor grado. Los trabajos de GRIFFITHS con respecto a la inmunología han puesto de manifiesto que la virulencia está ligada a la formación de colonias lisas y que la degradación de aquélla va acompañada de la pérdida del poder de formar cápsulas y de la desaparición de polisacáridos específicos.

Por otra parte, parece que las fases lisa y rugosa representan en realidad límites extremos de una variación cuyas posibilidades o condiciones de reversibilidad son muy discutidas.

Los trabajos de LESLIE y GARDNER señalan cuatro fases en las variaciones del H. Pertussis, de las que la primera correspondería a la forma lisa y la cuarta a la rugosa. Conforme a lo dicho, la fase primera sería de máxima virulencia y la cuarta prácticamente avirulenta.

Desde el punto de vista inmunológico, y en relación con las variaciones S-R, deben distinguirse en el bacilo de Bordet dos fracciones: el antígeno bacteriano y la toxina propiamente dicha (EVAN y MAITLAND). El primero estaría integrado por el soma bacteriano; la toxina procedería de la cápsula.

Cultivos de H. Pertussis en fase primera se hacen avirulentos por repetidos lavados. Este hecho lo interpreta TOOMEY y TACACS (a nuestro juicio, acertadamente) como demostración del origen capsular de la toxina, aunque para SCHMIDT la pérdida de la virulencia de los gérmenes estribaría en que éstos, despojados de su cápsula, son rápidamente fagocitados y no les queda tiempo para la formación de su toxina.

Las interrelaciones existentes entre estas variaciones experimentales de la morfología de los gérmenes, la antigenidad y la virulencia, de un lado, y de otro la dependencia de estas dos últimas con la naturaleza de la cápsula microbiana y de los polisacáridos que la integran, son hechos que en estos últimos tiempos han revolucionado el concepto de la invariabilidad de las especies microbianas y han permitido esclarecer la identidad de origen de gérmenes que, aun con un nexo morfológico y estructural mayor o menor, al ser uno patógeno y otro avirulento, les ha hecho pasar y ser descritos como gérmenes distintos, y lo que sería más importante en

el orden práctico, muestran la posibilidad de poder intervenir terapéuticamente, no por medio de una esterilización, en muchos casos imposible, sino determinando la mutación avirulenta de los gérmenes patógenos.

Las experiencias a que hacemos referencia aclaran mucho lo que ocurre en las infecciones naturales, sin que ello quiera decir que la variación S-R que se observa en los medios artificiales de cultivo sea exactamente superponible a lo que la clínica nos ofrece.

Concretándonos a la tos ferina y a su germen causal, debemos recordar que los bacilos obtenidos en el período inicial de la enfermedad, y coincidiendo con la etapa de toses paroxísticas, el germen pierde su virulencia y adquiere las características de la fase R.

No debemos olvidar el hecho paradójico en la coqueluche de que es en el período de la enfermedad en que en el árbol respiratorio de los enfermos existen única o predominantemente gérmenes avirulentos cuando las manifestaciones clínicas más aparentes y temidas (las tos convulsas) se presentan con mayor intensidad, lo que parece indicar que no se trata de una casual coincidencia, pues el H. Pertussis, en la fase R, después de haber perdido su cápsula, posee la capacidad de formar una sustancia mucosa de carácter antigénico (posiblemente un hapteno), cuya presencia en la mucosa respiratoria, e irritando las terminaciones nerviosas de la misma, sería la que, según TOOMEY, determinaría el carácter espasmódico de la tos.

La concepción patogénica de TOOMEY sería la que mejor cuadraría con la acción farmacodinámica de la Helicidina, habida cuenta de su demostrado poder mucolítico, que, lógicamente, actuará sobre la sustancia mucosa producida por los bacilos, y a la que se ha incriminado el actuar de espina irritativa desencadenante de los accesos tusígenos.

PROPIEDADES DE LA HELICIDINA.

La Helicidina es totalmente soluble en agua y en soluciones salinas débiles; muestra constantemente pH 7. Calentada a 60 grados centígrados, forma un abundante coágulo de aspecto mucilaginoso. No presenta punto crítico de fusión, carbonizándose a los 300 grados centígrados. Carece de poder rotatorio. Demuestra una marcada resistencia a la desecación y su densidad es 1.020. Una característica a la que damos suma importancia es su notable poder reductor.

El análisis químico elemental acusa la siguiente composición:

Carbono	53,20	por 100.
Oxígeno	22,90	—
Hidrógeno	6,90	—
Nitrógeno	15,70	—
Azufre	0,20	—
Fósforo	0,02	—

Biológicamente, se muestra como un poderoso agente lítico. Sus propiedades mucolíticas son las que han fijado principalmente nuestra

atención, por su posible acción en la modificación del cuadro ferinoso, pues el hecho de que en el enfermo su administración determine la transformación del moco viscoso, característico del período paroxístico de la tos ferina, en una secreción menos espesa y más flúida, fué una de las propiedades primeramente observadas.

Una solución de Helicidina puesta en contacto con la mucosidad coqueluchoides en un tubo de ensayo produce, a las veinticuatro horas, la disolución de la misma; el fenómeno se inicia rápidamente, y se ha constatado, con diversas

rroso, dando la sensación de ser más voluminosos.

El fenómeno es mucho más apreciable en el microscopio electrónico, puesto amablemente a nuestra disposición por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. En la microfotografía primera (fig. 1) se aprecian perfectamente las características morfológicas y estructurales del germen en la fase primera: neto contorno oval, morfología coco-bacilar, cápsula muy aparente y existencia bipolar de corpúsculos metacromáticos. La microfotografía segun-

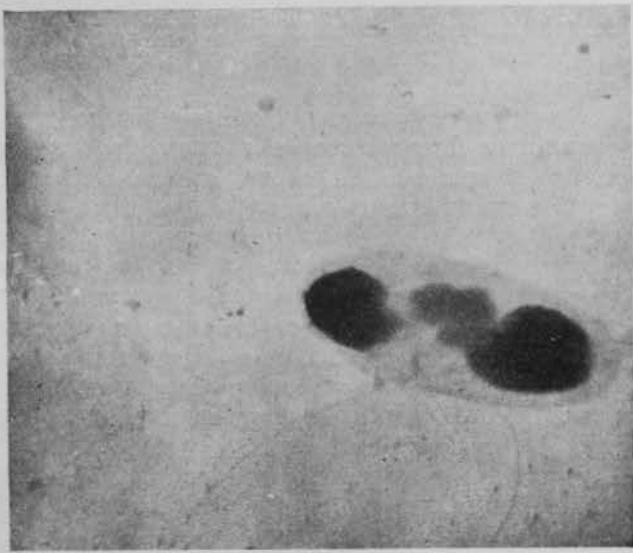


Fig. 1



Fig. 2

sustancias mucoides y albuminosas, la constancia del poder lítico indicado.

Bacteriológicamente, la Helicidina muestra una clara acción, que ha quedado patente en los siguientes experimentos:

a) Una cierta cantidad del fármaco diluida en solución fisiológica estéril, depositada en un cilindro de Heatly, produce, en las cuarenta y ocho horas siguientes, una clara inhibición del crecimiento del *H. Pertussis*. Este fenómeno nos ha servido para fijar el concepto de unidad de Helicidina, que definimos como la cantidad de fármaco necesaria para poder inhibir un cultivo de *H. Pertussis* en un halo de 1 cm. alrededor del borde del cilindro de Heatly, situado en el centro de una cápsula de Petri, en la que se ha sembrado *H. Pertussis* en medio de Bordet a razón de 350.000 gérmenes por c. c.

b) Una suspensión de *H. Pertussis* en solución fisiológica, a una concentración de 3.000 millones de gérmenes por c. c., mezclada con cantidades progresivas de Helicidina, aparece completamente lisada a las cuarenta y ocho horas de incubación. La destrucción del germen puede apreciarse en microscopio ordinario, y mucho mejor en el electrónico. En el primero se comprueba una menor concentración de gérmenes en las extensiones hechas de los tubos que contienen Helicidina en comparación con los testigos: aquéllos aparecen con contorno bo-

da (fig. 2) es bien demostrativa de cómo se encuentran los gérmenes a las doce horas de haber estado sometidos a la acción de la Helicidina: la lisis bacteriana es bien clara y hay aumento de volumen, desaparición de la cápsula y estructura interna indiferenciada.

Son varias las características físicas, químicas y biológicas de la Helicidina que nos hacen pensar en la relación que ésta pudiera tener con las sustancias que, obtenidas de diversos tejidos y secreciones, fueron dadas a conocer por FLEMING, en 1922, con el nombre genérico de Lisozima.

Para establecer una comparación entre la Helicidina y la Lisozima de FLEMING, vamos a recordar lo más destacado que sobre ésta se conoce hasta ahora.

La comprobación de una acción lítica sobre el *Micrococcus Lisodeikticus* fué lo que sirvió a FLEMING para el descubrimiento e identificación en diversas secreciones, pero principalmente en las lágrimas y en las de la cavidad naso-faríngea, de la sustancia lítica y antibacteriana que llamó Lisozima.

Esta sustancia posee carácter reductor, siendo, entre las líticas, la mucolítica la más constante, hasta el punto de que la comprobación de la disminución de la viscosidad en un sustrato mucoso apropiado parece ser el método de elección para la determinación de la actividad

de los enzimas líticos de las sustancias animales y vegetales (MEYER y HEHNL, 1946).

No es mucho lo que hasta el presente se conoce sobre la composición química e, incluso, de las propiedades biológicas del Lisozima. En cuanto a lo primero, se sabe que en su composición entra un 48 por 100 de carbono, un 6,5 por 100 de hidrógeno, un 15,3 por 100 de nitrógeno, un 0,25 por 100 de fósforo y un 0,46 por 100 de azufre. En cuanto a lo último, sus propiedades líticas, antibacterianas y reductoras constituyen las biológicas más destacadas y conocidas del Lisozima.

No se limitan a esto los puntos de coincidencia entre el Lisozima de FLEMING y la Helicidina. HALLAUER y ANDERSEN han comprobado que los rayos ultravioleta destruyen el Lisozima; pues bien, hemos a nuestra vez constatado que la Helicidina pierde actividad cuando lleva cierto tiempo sometida a la acción directa de la luz.

El Lisozima es resistente a la desecación (FLEMING, ALLISON, RIDLEY, BORDET); en el proceso de la fabricación de la Helicidina, ésta deviene en un polvo seco, sin que las soluciones preparadas con él denoten pérdida de su potencia. En resumen, diremos que hemos debido tener en cuenta todo lo que sobre el Lisozima se conoce, pues ha sido comprobado que en toda operación en que interviniessen agentes o reacciones de los que se saben pueden disminuir el poder del Lisozima ocasionaba, a su vez, el mismo resultado, o muy semejante, en la Helicidina.

El hecho de la existencia en la Helicidina de un enzima lítico, o dicho de otra manera, de lisozimas, no es en realidad un hecho sorprendente, dado el origen del producto. Diversos investigadores (FLEMING, FLOREY, WOLFF, KINGAWA, GOLWORTY, BUSKNOWKAJA, etc.) han buscado, y encontrado, Lisozima en los organismos y sustancias más diversas, deduciendo la conclusión de que el Lisozima es una sustancia muy extendida en los reinos animal y vegetal, principalmente en las formaciones histológicas más fácilmente accesibles a las invasiones microbianas y difícilmente defendibles por los mecanismos inmunológicos generales, y esto explicaría el elevado nivel de Lisozima en las lágrimas y secreciones naso-faríngeas. Recientemente, CAFLISH ha puntualizado la importancia que el Lisozima juega como agente antibacteriano en la cavidad bucal.

Teniendo en cuenta todo esto y las condiciones anatómicas y biológicas de los helícidos, de cuyas secreciones se parte para aislar la Helicidina, arrastrando la parte de su organismo que hace de aparato locomotor (y que no está protegido por la concha) por lugares en que pululan infinidad de bacterias; sabiendo que la familia helícida posee un sistema glandular muy desarrollado, que segregá una abundante secreción mucípara, y recordando, además, que la secreción de Lisozima está íntimamente relacionada con la mucípara (GOLWORTY y FLOREY,

1930), el hecho de que las secreciones mucosas de los helícidos posean una gran riqueza en Lisozima no debe de extrañarnos, sino que nos debe parecer concordante con lo que de la distribución de aquella sustancia en la naturaleza sabemos.

No tenemos conocimiento de que hasta el presente se haya estudiado con especial detenimiento el posible Lisozima contenido en la secreción de los helícidos. Por nuestra parte, no hemos podido ensayar la Helicidina sobre el *Micrococcus Lisodeikticus* por carecer de cepas, y esto nos impide, de momento, comparar la acción de la Helicidina con este organismo para establecer puntos de contacto con los trabajos de FLEMING y sus seguidores.

Lo hasta ahora expuesto constituye el resumen de los hallazgos más relevantes que en nuestra experimentación hemos podido encontrar. Permiten estos hechos, conjugados con las observaciones clínicas, con el concepto de la etiopatogenia de la enfermedad y lo que sabemos sobre la forma de actuar de los llamados antibióticos, establecer una hipótesis razonablemente aceptable sobre los mecanismos de acción del fármaco que estudiamos?

POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA HELICIDINA.

Estimamos que la acción terapéutica que la Helicidina ejerce sobre el *H. Pertussis*, o más genéricamente, sobre la tos ferina, se produce, en primer término, por enzimas líticos, especialmente mucolíticos, ya que experiencias "in vitro" y en vivo han demostrado su acción contra el peculiar moco ferinoso, debiendo deducir que también la ejercen contra el segregado por los bacilos y contra la membrana y el soma bacteriano.

De lo hecho hasta ahora deducimos que el Helicidina contiene gran riqueza en Lisozima y que, entre los mecanismos de acción de aquélla, probablemente complejos, interviene una acción antibacteriana sobre los gérmenes acantonados en el árbol respiratorio del enfermo.

FLOREY opina que el Lisozima debe tener una función diferente que la meramente bacteriolítica, y que esta función lítica sería casi accesoria, ya que el papel principal del Lisozima sería su intervención en los procesos de oxidación celular. A este respecto, debe recordarse que PENROSE y QUASTEL demostraron que el Lisozima, aparte de su acción lítica sobre el *Micrococcus Lisodeikticus* y otros gérmenes, determina una suspensión de la facultad que el primero tiene para activar la glucosa, la levulosa y otras sustancias que actúan como dadores de hidrógeno.

Por otra parte, para explicar la acción de la Helicidina, no podemos por menos de tener presentes las teorías que se han lanzado sobre la acción de los antibióticos.

Uno de los aspectos más interesantes es el del punto de ataque del Lisozima, que sería, precisamente, la membrana microbiana. MEYER

(1935) confirma la hipótesis de HALLAUER (1929) de que sería una sustancia mucoide, contenida en la membrana o cápsula microbiana, la que sufriría la acción lítica del fermento. Veamos que, en las dos microfotografías indicadas antes, el *H. Pertussis* no sometido a la acción de la Helicidina muestra su cápsula intacta, mientras que en el germen sometido a la acción del fármaco ha desaparecido todo vestigio de cápsula o membrana; pero el soma bacteriano, aunque evidentemente alterado en su estructura, aún se observa.

Está admitido que el Lisozima es un enzima perteneciente al grupo de las carbohidrasas, que actuaría hidrolizando ciertos polisacáridos engajados en la sustancia mucoide capsular. El proceso de degradación de estos polisacáridos va a veces acompañado de la lisis completa de ciertas bacterias; sin embargo, en organismos sensibles al Lisozima, tales como el *Bacillus Anthracis*, la acción hidrolítica superficial del Lisozima no va seguida de lisis bacteriana. A pesar de esta ausencia de lisis, la desintegración de la membrana microbiana determina una perturbación tan grande del metabolismo bacteriano que supone la muerte del germen y de aquél, el que se ha comprobado ser primeramente afectado es el de la respiración.

La acción lítica que sobre la estructura superficial del germen ocasiona el Lisozima determina una tan intensa perturbación en los mecanismos de óxido-reducción, que se ha calculado que la lisis ocasiona una disminución de la absorción del oxígeno de un 90 por 100 aproximadamente. La actividad respiratoria del sistema depende de la conservación de la estructura microbiana, ya que las oxidaciones enzimáticas son reacciones de superficie (WARBURG, BATELLI y ESTERN).

De lo estudiado hasta ahora deducimos que es precisamente en la especial composición de la cápsula o membrana de ciertos gérmenes donde reside el hecho de su resistencia a los antibióticos hasta ahora conocidos, y en ello podría estar la clave de una eficaz acción farmacológica.

Es de sobra conocido el diferente comportamiento que ante las sulfamidas, la Penicilina y restantes antibióticos de su grupo ofrecen los gérmenes Gram positivo y Gram negativo. Los primeros son, en general, más fácilmente destruidos, mientras que los segundos, entre los que se encuentra el *H. Pertussis*, la acción de aquellas que, como la Estreptomicina y Cloromicetina, se las conoce como más destacados Gram negativo, sus efectos son con frecuencia nulos y, en todo caso, muy inconstantes. No creemos, pues, aventurado admitir la posibilidad de que sea en la naturaleza de la cápsula donde estriba el talón de Aquiles de su resistencia a los antibióticos y la razón de la diferencia entre los Gram positivos y negativos.

Según la teoría de AVERY, es en la naturaleza del polisacárido constitutivo de la cápsula don-

de reside la virulencia y especificidad de los distintos grupos de neumococos. Estos polisacáridos no se encuentran libres, sino ensamblados en la sustancia mucoide capsular, y es lógico pensar que el ataque a dichos polisacáridos y a la propia cápsula de que forman parte deba hacerse aflojando las ligaduras que los unen al glucoproteído (mucoide) de que forman parte, y éste sabemos es, precisamente, el papel esencial del Lisozima. Pero no es esto solo; sería interesante puntualizar la relación de los variables efectos de la Estreptomicina y Cloromicetina en relación con el periodo de desarrollo de la tos ferina. No debemos olvidar que el germen sufre en el propio paciente una mutación de S-R, y que en estas fases microbianas es diferente la estructura de su cubierta y la de la sustancia mucoide y polisacárida que la forma. Estas diferencias podrían ser la explicación del diferente comportamiento de aquellos fármacos en cada caso.

Woods y FILDES (1940) interpretaron el mecanismo de acción de los antibióticos y de las sulfamidas en particular por su interferencia específica en algún metabolito especial de las bacterias, que, en aquel caso, sería el ácido para-amino-benzoico. Los más recientes trabajos de LIEBERMAN (1947) sitúan dicha interferencia en un nivel más bajo: en los últimos eslabones del proceso de óxido-reducción.

Precisamos también tener presentes los factores del crecimiento de los Hemofilus, los que, según se ha demostrado, están en íntima relación con la respiración de la célula bacteriana. Estos son, como es sabido, el factor X, que se encuentra en los pigmentos sanguíneos, y el factor V, que se halla preferentemente en los tejidos vegetales. En la composición del medio de BORDET, el primero es aportado por la sangre y el segundo por el extracto de patata.

Según los trabajos de LWOFF (1937), el factor X sería la hemina, la cual sería utilizada por los Hemofilus para la síntesis del citocromo, catalasa y peroxidasa. En cuanto al factor V, es una de las dos codehidrasas (di y trifosfopiridin nucleótido); ambos factores, más o menos transformados, han de integrar eslabones indispensables de los sistemas re-dox de la respiración de los Hemofilus, elementos que, por otra parte, los gérmenes de este grupo son incapaces de sintetizar a expensas de sustratos más sencillos, por lo que es preciso proveerlos en la preparación de sus medios de cultivo.

El *H. Pertussis* sabemos que es menos exigente que otros Hemofilus, en cuanto a necesidades cuantitativas de los factores dichos. Sin embargo, es evidente que, como todos los Hemofilus, el Pertussis requiere de los dos factores dichos, que han de formar parte de los sistemas re-dox de la respiración microbiana, y también sabemos que estos sistemas son complicados, dado que exigen la existencia de coenzimas.

Es presumible, por lo tanto, que aquéllos, precisamente por el hecho de su mayor complejidad,

dad, puedan ser interferidos, con una relativa facilidad, por sustancias capaces de bloquear la acción de los aceptores de hidrógeno. No podemos por menos de pensar en las propiedades intensamente reductoras de la Helicidina y que pudieran perturbar los mecanismos hidrógeno-transportasa de la respiración microbiana.

Debemos hacer notar que este último posible mecanismo de la acción de la Helicidina, no sólo no excluye el de una acción lítica (principalmente sobre la cápsula del microbio y sobre la secreción mucípara del mismo) y el que estas acciones se ejerciesen por el Lisozima, sino que sería una lógica consecuencia de lo mismo. Ya se ha dicho que en el Lisozima, aparte de su acción lítica, se ha demostrado su interferencia en los procesos de respiración microbiana.

Consideramos estrechamente ligadas las facultades reductoras y líticas del fármaco, centrándolo, a fines expositivos, la cualidad esencial sobre estas últimas, en especial las mocolíticas, pero al referirnos a éstas; entiéndase que no lo hacemos exclusiva, ni siquiera preponderantemente, a las que se ejercen sobre la secreción mucosa del bacilo en la fase R, sino más especialmente sobre la secreción típica del enfermo en el período paroxístico.

En cuanto a la importancia que tendría el conseguir una modificación en la viscosidad de la expectoración, que por su fijación local e irritación de las terminaciones sensitivas del arco reflejo tusígeno sería para algunos autores la desencadenante de las quintas, reproducimos la opinión de Pou DÍAZ, que dice: "Si se lograra encontrar el medio de disolver esta expectoración, estaría resuelto el problema terapéutico de la tos ferina, al menos desde un punto de vista sintomático." Es incuestionable que, entre las acciones claras y definidas de la Helicidina sobre el cuadro ferinoso, se llena la necesidad de disolver la expectoración de que habla Pou DÍAZ.

Otro de los puntos que no podemos dejar de considerar es el papel primordial que el Lisozima juega en los mecanismos de inmunidad local, y ello es porque, a nuestro juicio, son estos mecanismos locales los que en la tos ferina tienen mayor eficacia en la defensa del organismo.

Es incuestionable que existe una falta de paralelismo entre la existencia de anticuerpos y el desarrollo de la inmunidad (NORTH, VAN DER SCHEER, BYKOFF, CLARKE, etc.), y la observación clínica pregonaba diariamente esta discordancia, a la vista de los irregulares efectos conseguidos con las vacunas y sueros. Ello ha hecho pensar a diferentes investigadores (ZINSSER, ENDERS, POSPISCHILI) que en la coqueluche, y en vista de que en los procesos inmunológicos generales juegan un pobre papel defensivo, éste se reduciría sobre todo por un mecanismo celular, quizá por una inmunidad local en el aparato respiratorio. Estimamos que actualmente se tienen elementos de juicio suficientes para dejar asentado el carácter preferentemente local de la in-

fección ferinosa, y que, probablemente, por no tener en cuenta esto es por lo que se han obtenido deleznables resultados en el tratamiento de la enfermedad.

Los hemocultivos negativos, la falta de observación de localizaciones o metástasis del germe fuera del árbol respiratorio, van en contra de un carácter generalizado de la enfermedad, y, por contra, quedaría demostrada la localización respiratoria por las necropsias practicadas en ferinosos, en las que se aprecia la invasión del germe y por la misma clínica.

De acuerdo con lo anteriormente dicho, consideramos como agente causal de la tos ferina al H. Pertussis, no dando entrada en su patogenia al virus filtrable que muchos autores han considerado posible. Sobre este punto, recogemos la opinión de POU DÍAZ, que se adscribe a la tesis de no participación de virus, pero señalando que "un solo hecho permite que se ponga aún en entredicho la cuestión de la especificidad del H. Pertussis: la inmunidad. La tos ferina produce una inmunidad duradera (salvo ligerísimas excepciones), y, que sepamos, sólo las enfermedades a virus son capaces de dejar tras sí un estado permanente y absoluto de refractariedad ante nuevas agresiones".

Ante esta atinada observación, debemos tener presente el grandísimo interés que actualmente se presta en la bacteriología a los fenómenos de inmunidad local y defensas locales, que permite, por momentos, ir conociendo los nuevos hechos que sirven de explicación y cierran interrogantes de antiguas observaciones.

No era desconocido el carácter preferentemente localista de las enfermedades por virus (así la electividad del virus rábico sobre el sistema nervioso y el carácter neurotropo de muchos otros), pero lo que sí es de más reciente adquisición es el conocimiento de la importancia que en la defensa contra los virus tienen los mecanismos inmunológicos locales.

Todo ello nos hace suponer que, si la tos ferina confiere una inmunidad duradera, será, no por la existencia de un virus asociado, sino simplemente porque siendo como aquéllas, una enfermedad localista, su tipo de inmunidad será en cierto modo semejante. Es decir, lo que conferiría el carácter más o menos permanente de la inmunidad no sería la naturaleza del germe, filtrable o no, sino el de la respuesta inmunológica local o general que el organismo pusiera en juego para su defensa. Pero al margen de estas suposiciones, de lo que sí estamos ciertos es del carácter eminentemente local de la infección ferinosa, y de que éste, su peculiar carácter, es el que da ocasión al fracaso relativo de los tan ensayados sueros y vacunoterapia, y lo que determina la inconstancia observada por la Estrepto y la Cloromicetina.

De ser las cosas conforme nosotros creemos, aún habría, y a pesar de los modernos antibióticos, huecos terapéuticos que llenar en el tratamiento de la tos ferina. Si los mecanismos de

defensa del organismo se ha visto que no son tan sencillos como se concebían al comienzo de la era inmunológica, lo mismo se está viendo que ocurre con los que los agentes infecciosos exhiben, a su vez, ante los fármacos que el hombre ha descubierto contra ellos.

En el germen que nos ocupa, y, posiblemente, en otros varios, es presimible que la naturaleza de la cápsula microbiana sea una poderosa defensa que pudiera ser el motivo de la ineficacia contra ellos de los antibióticos conocidos. LEDESMARÍNEZ (*Not. Med. Español*, 176, 7, 1949) atribuye esto a la naturaleza del polisacárido capsular.

Si admitimos que en la tos ferina desempeñan un papel importante los fenómenos inmunológicos locales, y que el bacilo de Bordet debe su resistencia a los fármacos en uso, a la naturaleza de la materia mucosa o su cápsula, el ensayar la acción que el Lisozima—cuyas relaciones con el fermento mucolítico hyalinuronidasa se están tratando ahora de esclarecer—ejerce sobre la misma, no parecerá una dirección de trabajo excesivamente aventurada; pero aun aceptando esto, y en relación con los mecanismos de inmunidad, hay nuevos hallazgos que demuestran que, aparte del Lisozima, hay otros factores que considerar en aquéllos.

Los estudios llevados a cabo por DOLD y WEIGMANN (1933) han dado a conocer nuevas sustancias o mecanismos de defensa del organismo contra las invasions microbianas, y cuya posible relación con el que ejerce la Helicidina interesa elucidar.

El fenómeno de DOLD estriba en lo siguiente:

a) Microbios virulentos colocados en la nariz o la garganta de animales de experimentación se hacen avirulentos por contacto con el líquido bucal.

b) Estos mismos microbios, virulentos o no, encuentran, en las condicioneis dichas, frenada su capacidad de reproducción.

Las sustancias que producen el primer efecto (transformación S en R) serían las mutinas; las segundas, las inhibinas.

Las inhibinas y mutinas (cuya relación con el Lisozima de FLEMING ha sido muy discutida, pero que actualmente se desglosan del citado fenómeno) se encuentran no sólo en las secreciones bucales, sino en diversas sustancias animales y vegetales. Según ESTOKTEN (1947), es posible liberar dos gérmenes diftéricos (en el término de dos a tres semanas) a los portadores del bacilo de Loefler, extendiendo un poco de miel sobre las amígdalas. Los efectos inhibidores y mutadores (transformación de los gérmenes en bacilos pseudodiftéricos) que la miel ejerce se pueden también demostrar, según DOLD y KNAPP, mediante experiencias "in vitro".

Por sugestivos que estos hechos pudieran parecer para nuestros fines, ya que secreciones de preferencia animal—como la miel—se muestra que actúan también como intensos y eficaces

antibióticos—la Helicidina también procede del campo animal—, el estudio de las características dadas sobre las mutinas e inhibinas, comparativamente a las que hemos apreciado en la Helicidina, no nos permiten, aunque sea de momento, establecer un nexo entre ellas.

Sería prolífico enumerar las posibilidades que hemos estudiado de mecanismos de acción, ante el hecho—para nosotros y ya buena parte del Cuerpo médico, indudable—de la acción de la Helicidina sobre la tos ferina. El más presimible nos parece el que se ejerce por la acción lítica ya señalada; pero, por conforme que esta hipótesis se muestre con las nuevas adquisiciones en el campo bacteriológico, no pretendemos por ello que todo quede explicado por aquélla, ni que tampoco los efectos curativos de la Helicidina se deban única y exclusivamente a la cantidad de Lisozima que contenga, ya que no podemos afirmar que lo que llamamos Helicidina es un complejo de diversos elementos activos que actúan sinérgicamente.

Uno de los extremos de nuestros estudios aún no definido es la vía de aplicación óptima, dejando descartada la parenteral, que no hemos utilizado en humano. Hemos usado en nuestros ensayos, indistintamente, la vía tópica, la digestiva y la rectal, y en estas tres formas se administra la especialidad farmacéutica elaborada a base de Helicidina.

Aceptando la existencia de un enzima mucolítico, los resultados clínicos de las pulverizaciones nos parecen muy explicables. Recorremos que los efectos líticos del Lisozima sobre las bacterias susceptibles de lisis son muy rápidos (se ejercen en menos de media hora), y aunque no tenemos información concreta (si es que existe) sobre el tiempo que aquel enzima ejerce sus efectos sobre la superficie de los líticos resistentes, es de prever que también sería muy breve.

Téngase en cuenta que la eficacia de las aplicaciones locales sobre garganta con miel se ha demostrado en la mutación e inhibición del diftérico, y aunque este resultado se explique más por el fenómeno de Dold que por el Fleming, debe tenerse en cuenta que esto es aún una cuestión controvertida, y que, aun aceptada—lo que parece probable—una diferencia entre ambos fenómenos, existen entre los dos, a no dudar, unas muy estrechas relaciones. En todo caso, el hecho de que mediante aplicaciones locales de una secreción de origen animal se consiguen efectos terapéuticos, irá siempre en favor de la viabilidad de la administración de la Helicidina por vía tópica.

Los efectos conseguidos con la administración de Helicidina por vía digestiva son más difícilmente explicables y, sin embargo, su eficacia terapéutica es evidente. El que la Helicidina ejerza efectos coartivos en estas condiciones presupone que los productos o principios activos son absorbidos en el intestino, y pasados al torrente circulatorio, distribuidos por él llegan

al aparato respiratorio en una concentración que pueden ejercer su acción sobre el H. Pertussis.

Lo primero que se nos plantea es si dichos enzimas, al llegar al estómago—cosa que no sucede en la administración por vía rectal—, no serán desnaturalizados por el jugo ácido, y si, en todo caso, los enzimas en sí, o sus productos de desdoblamiento—podrían transponer—cosa que no hay duda sucede—la barrera intestinal. Hemos de declarar que nuestras experiencias al respecto de estas vías son incompletas en cuanto a su posible mecanismo, no en cuanto a su eficacia, y nuestras dudas aumentan al carecer de información—si es que existe—sobre la absorción de Lisozima en intestino.

Para formar una hipótesis sobre el mecanismo de acción de la Helicidina por vía intestinal, hemos tenido presente la resistencia del Lisozima a los ácidos fuertes, el que atraviesa los filtros de papel (aunque tiende a absorberse en su superficie) y su relativa difusibilidad a través del agar.

Llegan a nosotros referencias de que recientes trabajos han demostrado la presencia de Lisozima en sangre, lo que parece demostrar que, pese a su magnitud molecular (18.000 a 25.000), atraviesa la barrera intestinal directamente. Si este paso no fuera acreditado, habríamos de sospechar que, productos degradados de los enzimas líticos, o procedentes de la acción lítica de los enzimas sobre un sustrato que podría ser el mucoso de la secreción del caracol, si pudieran ser absorbidos y actuar como sustancias efectoras que excitasen la secreción de Lisozima más allá de la barrera intestinal, y que fuera la causa de la presencia de este Lisozima en sangre o en las zonas afectadas por la enfermedad.

Pensamos que en la Helicidina hay un enzima lítico, pero algo más que Lisozima. Aunque esta última sustancia ha sido ya utilizada con fines terapéuticos para el tratamiento de afecciones oculares (RIDLEY, 1928; CAVCA y PRICA, 1929; MELNIK y NATANSON, 1935) y cutáneas, en especial en heridas purulentas (PONOMAREWA, 1940), estas aplicaciones hechas con Lisozima más o menos purificado, por no haber salido del campo experimental, parece no han tenido el éxito buscado. Los resultados obtenidos con la Helicidina, aparte de ejercerse en un campo de acción y con una sustancia básica totalmente inéditos, hacen pensar que existe algún factor en su complejo complementario del Lisozima, hasta ahora no identificado, al que se deban sus efectos.

Con lo anteriormente dicho, dejamos expuesto el, a nuestro entender, mecanismo que determina los efectos terapéuticos de la Helicidina, y reconocemos que gran parte de nuestra teoría, basada en propias y ajenas experiencias, queda por demostrar, pues, aunque apreciamos "in vitro" unas acciones antibacterianas y líticas, y aunque conozcamos determinadas propiedades

químicas y sumemos unas y otras experiencias a los resultados clínicos, no podemos afirmar que lo que ocurre en el enfermo sea trasunto de lo que hemos visto, o pretendido ver, en el tubo de ensayo. Nos hallamos con la Helicidina en igual situación a lo que sucede con los más acreditados antibióticos hoy en uso, de los que sólo sabemos que demuestran su acción antibacteriana contra tales o cuales grupos de gérmenes y que con su administración se modifica y mejora el curso clínico, con frecuencia en forma definitiva. De algunos, sabemos su fórmula química; pocos se han podido obtener por síntesis, y, siempre, los trabajos que han tenido por cima su descubrimiento han durado largos años y han utilizado medios y posibilidades de que nosotros hemos carecido en gran parte; pero, pese a todo ello, y aun en el caso de los mejor conocidos, son varias las teorías que se sustentan para explicar sus mecanismos de acción, lo que pregonan bien a las claras el limitado conocimiento que sobre los mismos se tiene.

Uno de los efectos que consideramos más probado de la Helicidina es la acción que ejerce sobre la cápsula microbiana, debida a una acción lítica sobre la sustancia mucoide de la misma, y que, en consecuencia, hemos hallado la tan buscada arma que vendrá a destruir el baluarte en que determinados gérmenes se abrigan contra los antibióticos conocidos, y cuyo baluarte, forzosamente, debe radicar en la resistencia en las membranas y cápsulas a dejarse penetrar por aquéllos, y que, en el caso concreto del bacilo de Koch, es a la naturaleza de la cápsula a lo que se incrimina la tenacidad de este germe a rendirse ante los más variados agentes terapéuticos.

Experiencias realizadas últimamente en Bélgica con Helicidina, y de las que hablamos después en el capítulo dedicado a la experiencia clínica, nos acreditan, en forma indubitada, este supuesto mecanismo de acción de la Helicidina.

Creemos que en la naturaleza de la cápsula mucosa está no sólo el origen de la resistencia de algunos gérmenes a las acciones antibióticas, sino incluso la de la que en muchos casos se va señalando a fármacos tan generalizados como las sulfamidas, Penicilina y Estreptomicina. Concebimos que es por la sustancia mucoide de la cubierta, o por la segregada por el germe en su transformación de S-R, por la que los gérmenes patógenos se defienden no sólo de las condiciones adversas del medio, sino también de las creadas artificialmente por los llamados antibióticos. No olvidemos que la sustancia mucoide es extraordinariamente refractaria a la lisísis con los fermentos ordinarios (pepsina, tripsina, etc.) y que sólo cede ante la acción de especiales enzimas mucolíticos, cuyo conocimiento está centrado hasta hoy en la acción del Lisozima de FLEMING.

Es un hecho cierto que, pese a la maravillosa eficacia de algunos antibióticos de los conocidos, no está todo conseguido, pues sabemos de

muchos gérmenes resistentes a su acción en mayor o menor grado (el de la tos ferina, entre ellos), y de otros que, sensibles inicialmente, se hacen cada vez más resistentes, posiblemente por un refuerzo de las defensas de la cubierta.

No pretendemos que las teorías expuestas sobre los mecanismos de acción de la Helicidina que hemos estudiado tengan carácter definitivo y todo sea demostrable y demostrado. Nos contentamos con saber razonablemente lógico lo expuesto, hijo de trabajos y experiencias y de hechos ciertos, a lo que no podemos dar otra explicación que la manifestada.

RESULTADOS CLÍNICOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA HELICIDINA.

En la utilización clínica de la Helicidina se señalan dos épocas perfectamente definidas: una, anterior a la estabilización del fármaco y su aprobación por la Dirección General de Sanidad, y otra, la posterior a ésta, en la que las aplicaciones de Helicidina han traspasado las fronteras españolas.

De la primera época, obran en nuestros archivos fichas e historias clínicas de cerca de 500 casos tratados, en todas las edades; pero la impureza del fármaco y los precarios medios de control usados no nos autorizan a utilizar estos casos más que en un sentido genérico, y servirnos de ellos, como en su tiempo lo hicimos, de acicate, a la vista de cada éxito que conseguíamos, para continuar nuestros trabajos de investigación.

De esta época podemos establecer una estadística de un 10 por 100 de fracasos totales y un 20 por 100 de éxitos dudosos, siendo el restante 70 por 100 de vencimiento absoluto de la enfermedad, o, por lo menos, de modificación del cuadro general ferinoso en términos que permiten considerar la enfermedad como prácticamente curada, y siempre en plazos no superiores a las tres semanas.

En la segunda época de nuestra experimentación clínica, realizada ya ésta bajo un control minucioso, tanto en España como en el extranjero, es únicamente a la que vamos a referirnos con detalle, sin que nos escape la dificultad que encierra la interpretación de la eficacia en el tratamiento de una enfermedad que, como la tos ferina, es de evolución e intensidad tan variables, no sólo de unas epidemias a otras, sino aun en los diferentes casos de un mismo foco epidémico. Otra dificultad con que tropezamos para la interpretación exacta de los resultados clínicos es el hecho de no haber conseguido hasta el presente un método capaz de valorar el nivel de fármaco en sangre y su ritmo de eliminación, lo que nos impide establecer en forma definitiva las dosis óptimas a emplear, ni cuál sea la mejor de las tres vías utilizadas en su administración.

Nos referimos únicamente a los casos que bajo nuestro control directo y personal han sido seguidos hasta final de febrero, y que se

refieren a 46 enfermos, de los que se incluyen cinco que, aunque tratados por otros facultativos, hemos podido seguir su curso directamente. La edad de estos enfermos ha oscilado entre el mes y medio y los siete años.

Queremos dejar constancia en este trabajo de nuestro reconocimiento a los Dres. ZAMARRIEGO y ENCISO ARILLA, por su benevolente atención proporcionándonos casos de los que acudieron a su Servicio, así como por haber tenido la gentileza de seguir personalmente la evolución de siete de ellos. Queda también patente nuestro reconocimiento a todos los médicos que nos han prestado su colaboración, y, en especial, a las Dras. DE LA PEÑA e INCHAUSTI y a los Dres. MONTERO, MUÑOS, TRINCADO y MELLADO.

El diagnóstico lo hemos basado, sobre todo, en un detenido estudio de cada caso y practicando, sistemáticamente, recuento globular, fórmula leucocitaria y velocidad de sedimentación. En algunos de ellos, en que, por hallarse en un período muy precoz, la exploración anterior no nos resultó muy concluyente, se procedió al método placa-tos, que, a la vez que de medio de diagnóstico nos servía para aislamiento de cepas necesarias en nuestros estudios. El examen radiológico sólo se llevó a cabo en los casos en los que nos interesaba descartar la existencia de adenopatías bronquiales que, por compresión del recurrente, pudieran provocar una tos irritativa de tipo coqueluchoidé.

Las vías utilizadas en la administración de la Helicidina han sido la digestiva, la inhalatoria y la rectal. De las tres, hemos dado preferencia a la primera, al observar que la inhalación exclusiva daba resultados más irregulares; pero, para aquélla, utilizábamos las mismas soluciones de Helicidina preparadas para el tratamiento tópico. La vía rectal como única no la hemos seguido con carácter exclusivo, y sí sólo como coadyuvante de las anteriores. La opinión de los Dres. VALLEJO y MANTILLA, hija de su experiencia clínica, es considerar la vía digestiva como la más eficaz, a la que deberán asociarse la tópica y la rectal como coadyuvantes.

La dosis utilizada en niños mayores de un año ha sido la de 80 unidades de Helicidina por vía oral, cada dos horas durante el día, y otras dos cantidades iguales a cualquiera de las horas de la noche en que el paciente se haya despertado; estas dosis se han mantenido durante dos o tres días, pasando después a la que se ha considerado óptima para el lactante, que es la de 80 unidades cada tres horas (cinco o seis tomas al día) y 80 unidades una sola vez por la noche. El total de lo administrado viene a oscilar, por lo tanto, entre 400 y 700 unidades en las veinticuatro horas.

En niños mayores, con cuadros intensos de la vía digestiva, se han asociado las inhalaciones, que se han hecho en número de cuatro a seis al día, a dosis de 200 a 250 unidades cada una, empleando para ello un pulverizador co-

rriente, sin pera de Richardson, que permite, precisamente, insuflar en las aspiraciones; aunque cupiese la duda de que el medicamento actuase "in situ", hemos podido observar que, con las inhalaciones, la expectoración se hace más abundante y flúida que cuando es solamente empleada la vía digestiva.

Al desaparecer la sintomatología del período convulsivo y adquirir la tos un carácter catarral, reducimos la dosis por vía oral a 240 unidades al día, repartidas en tres tomas, y se han administrado, al mismo tiempo, balsámicos por vía parenteral. Esta dosis de mantenimiento se ha seguido de tres a cinco días, ya que es un hecho observado con extraordinaria regularidad el incremento de los síntomas, o su reaparición si ya no existían éstos, cuando la administración de Helicidina ha sido interrumpida inmediatamente después de verse una clara modificación del cuadro ferinoso, lo que se debe traducir en una interrupción prematura del tratamiento.

No se ha observado un sólo síntoma, en los enfermos tratados en cualquiera de los períodos de ensayo clínico, que permita pensar en la posibilidad de la más ligera acción nociva sobre el organismo infantil, pues ni en los lactantes más jóvenes de la serie se ha llegado a producir el más insignificante trastorno nutritivo; y así, pues, ha quedado confirmada la completa atoxicidad de la Helicidina. Un hecho demostrativo de este aserto es el de una madre que, leyendo mal las instrucciones que se le entregaron por escrito, dió a un lactante de siete meses 80 unidades cada hora durante dos días seguidos, en lugar de hacerlo cada tres horas; pues bien, no apareció en el enfermo la menor alteración digestiva, ni en el análisis de orina que se le practicó se halló nada que se apartara de lo normal. Otro caso que conocemos es el de haberse administrado, por confusión del padre del enfermo, la Helicidina destinada a tratamiento tópico por vía parenteral, en cantidad de 240 unidades, sin que el enfermo acusase, según nuestras noticias, trastorno alguno grave.

Antes de referirnos al curso medio de los enfermos cuyo estudio estamos haciendo, hemos de hacer constar que en ellos ha sido muy tenido en cuenta el tiempo previo de evolución de la tos ferina, ya que tiene gran importancia para valorar la posible eficacia de una determinada medida terapéutica. En la mayoría de los casos, el tratamiento se comenzó al iniciarse el período convulsivo; en el resto, cuando ya llevaban algunos hasta dos semanas sometidos a las terapias usuales. Hemos rechazado de nuestra estadística los casos cuyo período paroxístico tenía más de quince días de antigüedad.

El curso medio observado en los enfermos que se estudian es el siguiente: del segundo al quinto día, se empieza a notar una clara disminución en la intensidad de los accesos y el número de los mismos; en los días siguientes, y

continuando el descenso en la frecuencia de las quintas, éstas siguen perdiendo gran parte o todo el componente accesional, para tomar paulatinamente un carácter catarral de tos fácil, corta y de escasa frecuencia, es decir, para alcanzar el período de retorno, al que se llega aproximadamente al final de la segunda semana de medicación exclusiva de Helicidina, a la que, para no desvirtuar los resultados, no hemos asociado ninguna otra terapia, excepto en cuatro casos en que, dada una manifiesta gravedad del enfermo, se creyó prudente emplear otras medidas coadyuvantes, más que como necesidad científica, como tranquilidad familiar.

La disminución de las repeticiones es un hecho que se aprecia en muchos casos en las primeras cuarenta y ocho horas. Además, a medida que va cediendo la intensidad de las quintas, disminuye, lógicamente, la cianosis y demás síntomas demostrativos de la intensidad de los accesos; y así, en los cuatro casos que presentaban epistaxis, éstas desaparecieron antes del tercer día.

En cuanto al típico gallo, hemos visto que, cuando ya existe, va decreciendo paulatinamente, hasta desaparecer; en cambio, en aquellos otros casos diagnosticados precozmente, en los que no se daba, al iniciarse el tratamiento con Helicidina, o seguían sin él o aparecía muy aislado y en escaso número; en algunos casos, y sin que se tratara precisamente de lactantes, en los que tantas veces falta, nos ha registrado la madre tres, dos y hasta un solo caso en todo el curso de la enfermedad.

Los vómitos empiezan a decrecer entre las veinticuatro y veintiocho horas de iniciado el tratamiento, para desaparecer, generalmente, dentro de la primera semana. Sólo persistieron más tiempo en cinco niños, de los cuales cuatro poseían una historia de vómitos habituales.

En la mayor parte de los casos en que el niño tenía esa marcada anorexia tan frecuente en la tos ferina, hemos podido apreciar, antes de la terminación del tratamiento, una acentuada mejoría en su apetito, con aumento de su curva ponderal.

En lo referente a la facies pertussea o ferina, claro exponente del esfuerzo que le suponen al niño sus quintas, y que con tanta frecuencia se ve en el período paroxístico de la enfermedad, podemos decir, de una manera categorica, que no se ha presentado en ninguno de nuestros enfermos.

Junto a aquel curso medio que indicamos, hemos observado otras evoluciones, que, en cuanto a su duración, han variado en uno y otro sentido. En menos, tenemos casos cuya duración clínica se ha conseguido en seis y ocho días, y, por no citar ninguno de los que hemos seguido directamente, nos referiremos a una historia de un enfermo de la Dra. INCHAUSTI: se trataba de un lactante de dos meses, con una evolución previa de doce días, y que, tras un recrudecimiento de los síntomas,

al retirarle la medicación sedante empieza a mejorar a partir del segundo día, y es dado de alta al sexto de tratamiento.

Hemos registrado también evoluciones de mayor duración que la señalada como término medio, y así vemos que, en nueve casos de los estudiados, fué necesario continuar el tratamiento más allá de los veinte días. En cinco de ellos, la mejoría se había iniciado con bastante anterioridad, mientras que en los otros cuatro fué más tardía y lenta. Estos son los únicos casos que podríamos calificar de fracasos, y, aun dentro de este término, tendrían que definirse como relativos, puesto que en todos estos casos hubo modificación; y lo cierto es que en ninguno de los 46 enfermos que estudiamos nos hemos visto obligados a suspender la Helicidina e implantar otra nueva terapéutica.

No se han apreciado complicaciones bronconeumáticas ni de otro tipo. Hay un caso, del Dr. MONTERO SÁIZ, de defunción; se trataba de un lactante distrófico, de tres meses, afecto de una típica tos ferina asfíctica, con período ascensional de cuarenta días de evolución, motivo por el que no le hubiéramos considerado dentro de nuestra estadística de haber cursado favorablemente; presentaba de 12 a 13 accesos durante el día, y de seis a siete por la noche, casi todos ellos con crisis apneicas, tras de los que quedaba con marcado agotamiento y obnubilación; según informó la madre, no conseguía que tomase el pecho. Este es uno de los cuatro casos en que, dada su gravedad, se llevó a cabo una medicación coadyuvante, además de la Helicidina (sedantes, sangre de la madre, tónicos cardio-respiratorios, etc.); la mejoría se inició perezosamente, pero a los ocho días fué manifiesta la disminución de la intensidad y el número de las quintas, y, a los once días, fueron sólo seis durante el día y tres por la noche, volviendo a coger el pecho en esta época; a los catorce días, último de la exploración que practicamos, sigue acentuándose la mejoría, y a la mañana siguiente, según nos informan los padres, comentando la buena noche que había pasado el niño, en la que no había tosido más que una vez, lo encontraron muerto en la cuna. Es lógico pensar que su muerte ocurrió precisamente durante el acceso, y por un mecanismo asfíctico.

Paralelamente a los ensayos clínicos hechos en Madrid, se realizaban en Bélgica experimentaciones con Helicidina en un muy importante número de ferinosos, confirmando estos trabajos los resultados anteriormente relatados, y aun mejorándolos, ya que la media de dosis empleadas ha oscilado entre las 640 y las 1.200 unidades por caso, y exclusivamente en pulverización, con un promedio de duración del proceso de cinco a seis días, continuándose el tratamiento con un jarabe en cuya fórmula se integra la Helicidina.

También se han realizado en Bélgica experiencias asociando la Helicidina y la Estreptomicina, no habiéndose registrado ni un solo

fracaso con esta medicación conjunta, contrariamente a lo constatado con la sola medicación de Estreptomicina. Además, se ha constatado que, en todos los casos, se ha obtenido la curación completa en un plazo de cuatro a cinco días.

Algunos médicos belgas preconizan la utilización de la Helicidina por aerosol, con columna nebulizadora de 20 c. c. por hora. Los resultados conseguidos con la aplicación por este método fueron totalmente satisfactorios, obteniéndose las curaciones en tres días. Esta vía de aplicación precisa ser confirmada por una administración sistemática sobre un número mayor de enfermos.

BIBLIOGRAFIA

- ALBORES, J. M.—Semana Médica, 2, 103, 1948.
 ALEXANDRE, H. E. y REDMAN, W.—Jour. of Pediatrics, 4, 461, 1949.
 ALEXANDER, H. E., MAC PHERSON, C. y REDMAN, W.—Pediatrics Springfield III, 5, 375, 598, 1950.
 BELL, J. A., PITTMAN, M. y OLSON, B. J.—Pub. Health. Rep., 64, 764, 1949.
 BULGARLI, R.—Polycl. Infantile, 8, 132, 1948. Clin. Nov., 3, 116, 1949.
 BUSTAMIENTE, P.—Rev. Chilena de Ped., 21, 76, 1950.
 CALLAO, V.—IBYS, enero-febrero 1947.
 Editorial. La lisozima. La Semana Médica, pág. 1.043, 13, 6, 46.
 Editorial. Tratamiento de la coqueluche por la Estreptomicina. Pres. Med., n.º 39, 3, 7, 48.
 GARRAHAN, J. P., ALBORES, J. M. y colaboradores.—Semana Médica, 23, 971, 1950.
 GREENBERG, L. y FLEMING, D. S.—Journ. of Pediat., 36, 112, 27, 1950.
 KAPLAN, S., FISCHER, A. E. y HOHEM, J. L.—Jour. of Ped., 35, 49, 1949.
 LUST, M.—Press. Med., 56, 475, 1948.
 OLINTO, M. y LACERDA ROCHA, O.—Rev. Bras. Med. 1, VII, 1950.
 PAYNE, E. H. y colaboradores.—Jour. Am. Med. Ass., 141, 1.928, 1949.
 PÉREZ SOLER, A.—Medicamenta, n.º 183, 4.001, 1950.
 PISANI, S.—La Semana Médica, pág. 492, 1950.
 PRIGAL, S. J., TCBERTKOFF, V. y BROOKS, A. M.—Diseases of chest., 17, 249, 368, 1950.
 SCHWARTZHANN, JOSEPH y MORRISON LEYBARG.—Jour. Ped., 36, 79, 1950.
 SICKLES, G. M. y SHAW, M.—Jour. of Immunol., 64, 1, 38, 1950.
 TELLES, W.—Bras. Med., 6, VII, 1950.
 TOPLEY, W. W. C. y WILSON.—Bacteriología e Inmunidad. Salvat, 1949.

SUMMARY

The authors set forth a detailed account of the chemical constitution and antibiotic properties of helicidin. They analyze its possible pathogenic effect in the treatment of whooping-cough. The clinical results obtained in cases treated with success are put down.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser untersuchen eingehend die chemische Zusammenstellung und die antibiotischen Eigenschaften des Helicidins und analysieren den eventuellen pathogenetischen Wirkungsmechanismus beider Behandlung des Keuchhustens.

RÉSUMÉ

Les auteurs font une sérieuse étude de la composition chimique et des propriétés antibiotiques de l'hélicidine, en analysant sa possible action pathogénétique dans le traitement de la coqueluche. Ils exposent les résultats cliniques des cas traités avec succès.