

grado de hidrocefalia ventricular, datos de gran interés en la terapéutica a seguir.

En el caso que corresponde a la figura 13 la replección aislada mostró la obstrucción de la cisterna quiasmática, existiendo una hidrocefalia de las cisternas interpeduncular y pontina. Se decidió practicar una exploración quirúrgica de la base con objeto de restablecer la comunicación en la circulación del líquido. En la intervención se comprobó la imagen radiológica, y

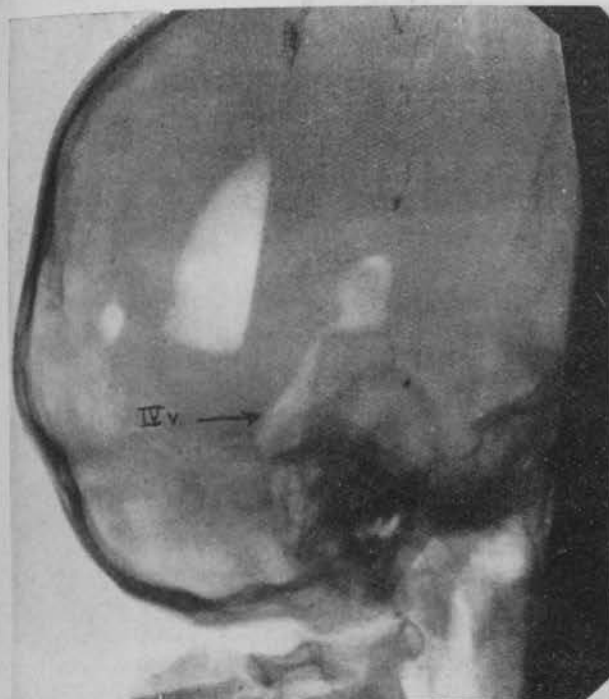


Fig. 13.—Meningitis tuberculosa. Aracnoiditis de la fosa posterior. El IV ventrículo (IV v.) se encuentra ligeramente dilatado, pero el aire no pasa a la cisterna magna ni al canal espinal. Tampoco se llenaron el resto de las cisternas basales en el segundo salto.

en el momento en que se perforó la cisterna interpeduncular se produjo un aflujo enorme de líquido como demostración del obstáculo que existía en las vías de desagüe del l. c. r.

Al lado de estos casos de obstrucción parcial ya hemos dicho que existen otros de obstrucción masiva, de los que un ejemplo extremo nos ofrece la figura 13. En ella puede observarse cómo el proceso inflamatorio se extendía hasta los agujeros de Luschka y Magendie. En la autopsia se encontraron lesiones tuberculosas que ocupaban por completo la base del cerebro.

Con todo lo anteriormente expuesto creemos haber resaltado brevemente el gran valor de estos métodos en el diagnóstico y tratamiento de la meningitis tuberculosa o de cualquier otra clase de meningitis basal.

Sin embargo, los métodos de replección aislada no han alcanzado todavía su máxima perfección y parece ser que la radiografía estereoscópica de las cisternas basales ofrecerá en el futuro nuevas posibilidades diagnósticas desconocidas hasta ahora.

#### BIBLIOGRAFIA

- OBRADOR, S., ARRAZOLA, M. y SÁNCHEZ JUAN, J.—Rev. Clin. Esp., 42, 309, 1951.  
VERBIEST, H.—Rev. Neurol., 79, 526, 1947.  
ZIMMERMAN, B. G.—Examen du 3ème et 4ème ventricule avec de petites quantités d'air. Symposium Neuroradiologicum. Rotterdam, 1949.

#### SUMMARY

It exposes the technics of the cisternal-ventricle system's isolated repletion, by means of an injection of little air quantities. Clinical examples are exposed of the great diagnostical importance of this method, not only in cases of hydrocephalia but also in cases of tumors consumptive (tuberculous) meningitis and other basic meningitis.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Man beschreibt die Technik der isolierten Füllung des Ventrikel-Cysternen-systems mit Hülfe von kleinen Luftmengen. Beispiele für die grosse diagnostische Wichtigkeit dieser Methode nicht nur bei Hydrocephalus sondern auch bei Tumoren, Meningitis tuberculosa und basalis werden beigebracht.

#### RÉSUMÉ

On expose la technique de répletion isolée du système ventriculo-cisternal au moyen de l'injection de petites quantités d'air. On présente des exemples cliniques au sujet de la grande importance diagnostique de cette méthode non seulement dans des cas d'hydrocéphalie mais aussi de tumeurs, méningite tuberculeuse et d'autres méningites basales.

#### RESULTADOS DE 20 CASOS DE ENFERMOS TUBERCULOSOS PULMONARES TRATADOS CON LA HIDRAZIDA DEL ACIDO ISONICOTINICO. SUGERENCIAS ACERCA DE ESTA TERAPEUTICA

A. PURSELL MÉNGUEZ.

Jefe de la Sección de Neumología del Servicio. Facultad de Medicina de Barcelona. Cátedra de Patología Médica del profesor doctor GIBERT QUERALTÓ.

Con el descubrimiento de la estreptomycin en 1947 se polarizan las investigaciones por este nuevo y prometedor camino, ya que por primera vez en fisiología se había encontrado un medicamento con acción real sobre la tuberculosis.

Pero no todos los investigadores se lanzan por esta misma ruta de la antibiosis, sino que algunos siguen buscando el remedio por los clásicos caminos de la quimioterapia.

Aquí se impone un inciso, pues con motivo de

los nuevos preparados conseguidos contra la tuberculosis se ha demostrado que tan impenetrable como el telón de acero son los secretos de los grandes laboratorios químicos. En efecto, si intentamos seguir la ruta del descubrimiento de los derivados del ácido isonicotínico nos encontramos que si bien es cierto que son las grandes fábricas de productos químicos americanas las que lanzan el preparado, y se adjudican el mérito de su descubrimiento, las casas alemanas insisten en que es a partir de sus trabajos sobre el ácido isonicotínico que se ha llegado a conocer su acción sobre el bacilo de Koch. Es imposible el repesar derechos en este pleito. La realidad de esta historia contemporánea nos parece reservada para un futuro más o menos próximo.

La cierto y lo importante es que en este mismo año que vivimos nos llegan, atropellándose, las noticias, tanto que seguramente para *mayor rapidez* muchas de ellas nos llegan no por el camino clásico de las revistas profesionales, sino por la Prensa diaria, noticias sorprendentes y turbadoras. A saber:

Primer hecho trascendental. Que ciertos derivados del ácido isonicotínico, concretamente el isopropílico, el glucosílico y la hidrazida, tienen una acción *bactericida* "in vitro" sobre el bacilo de Koch del orden del 1 por 60 millones.

Segundo hecho. Esta acción es de una *especificidad* tan elevada que dicha acción es nula sobre otros gérmenes.

Tercer hecho. Estas sustancias, inoculadas a los animales de laboratorio, les producen una *protección*, casi en el 100 por 100 de casos, contra la tuberculosis experimental. De ser esto cierto, el hecho es trascendente.

Corroborando esto, entre otras experiencias, nos enteramos de que GRUNBERG y SCHNITZER publican sus investigaciones tratando un lote de ratones blancos con la hidrazida y el derivado isopropílico del ácido isonicotínico, a la dosis de 10 a 25 miligramos por kilo de peso, animales a los que inoculan con cepas virulentas de bacilos, y que sacrificados a las tres semanas de tratamiento es imposible obtener de los pulmones de estos animales un cultivo de bacilos en los medios habituales.

Aunque menos concluyentes, ZIEPER y LEWIS publican el caso de un mono tuberculoso, con la conocida evolución aguda y mortal que tiene la enfermedad de estos animales, que sometido a un tratamiento con la hidrazida, en la autopsia no es posible demostrar la existencia de bacilos en los nódulos infiltrativo pulmonares que presentaba, aunque sí se hallaron en los ganglios afectados, siquiera fuera en poca cantidad.

Cuarto hecho. A pesar de que la hidrazida es por sí sola altamente tóxica y el ácido isonicotínico también lo es, el compuesto hidrazida del ácido isonicotínico es prácticamente *ató-*

*xico*, ya que la dosis terapéutica en la rata es de 10 a 25 miligramos y la tóxica es de un gramo para arriba.

Esta atoxicidad es sólo para el derivado hidrazida, ya que el isopropílico a la dosis de 10 miligramos, al emplearlo en clínica humana, determina trastornos de astenia, mareo, estreñimiento, insomnio, cefalea, disnea y alteraciones visuales.

Remarcan que esta atoxicidad de la I. N. H., anagrama con el que se designa a la hidrazida del ácido isonicotínico, es partiendo de la base de que el producto sea puro, ya que si por defecto de fabricación se encuentra en el mismo hidrazida no combinada al isonicotínico, el carácter tóxico de ésta, ya mencionado, puede transformarlo en altamente peligroso.

Se señala también que la I. N. H. no determina trastornos en la pupila, no modifica la presión arterial, que es bronquiolítico y que, pese a la acción que luego señalaremos sobre la fiebre, no es antitérmico. Su vía de administración es la bucal, aunque pueda usarse por otras vías.

Quinto hecho. Al mismo tiempo que los anteriores datos, nos enteramos de su empleo en *clínica humana*, realizado en 92 casos por SELKOFF, ROBITSECK y ORNSTEIN, los cuales confirman la dosis y la atoxicidad, dándonos los resultados de estos casos, todos ellos formas muy graves de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, en los cuales habían fracasado la estreptomina y el Pas. El resumen de lo observado es el siguiente:

a) Sorprendente aumento del peso y del apetito, que llega casi a ser bulimia.

b) Franco descenso de la temperatura a valores normales o febriculares, siendo así que muchos enfermos eran hiperpiréticos.

c) Negativización de la baciloscopia en el 25 por 100 de casos y descenso del número de bacilos en todos ellos.

d) Contrastando con esta gran mejora del estado tóxico general, *discretas mejoras de las lesiones radiológicas*, pues aunque presentan dos casos con curación radiológica sorprendente por la extensión de las lesiones que desaparecieron, esto no deja de ser un hecho excepcional, ya que lo habitual fué una mejora tan relativa que entra dentro de lo subjetivo, por lo menos no proporcional a la mejoría de los demás síntomas.

Hasta aquí las referencias. Todas ellas tenían que producir un estupor en los medios fisiológicos. La seriedad de los investigadores, y la experimentación ortodoxa bajo el punto de vista de investigación, justifican el interés de todos los fisiólogos. Quizá la precipitación y el cúmulo de datos en tan poco espacio de tiempo era el único pero que se podía poner al producto, junto con la vía propagandística tan desusada en medicina; pero estábamos en la obliga-



ción de estudiar la parte clínica, única a nuestro alcance, y ver la veracidad de hechos tan maravillosos, en espera de que nuevos investigadores nos confirmaran la parte experimental, ya que tales hechos eran sugeridores de una serie de ideas que antes de darlas formas era necesario tuvieran un contraste en su fundamento clínico.

Como entre las maravillas que aureolaban al producto figuraba también la de la relativa facilidad de producción del mismo, las casas españolas se preocuparon de producirlo, y entre ellas nos dieron producto para su ensayo la Pyre, con su preparado Pyreazid. Llorente, con el suyo, Dardex. La Dif, con el suyo, Difazidrin, y el laboratorio Maymó, con el suyo, Ultracton.

Esta experiencia es la que traemos a estas páginas. El número total de nuestros casos es de 20, y su tiempo de observación oscila entre cuarenta y setenta días.

Nos adelantamos a toda objeción diciendo que ya sabemos que traer casos de tuberculosis con este tiempo de observación de un tratamiento ni es serio ni permite formar un juicio de la eficacia o inutilidad de un tratamiento. No es nuestra la culpa de tal precipitación. Las etapas se han quemado por efecto de una propaganda periodística que nosotros no desencadenamos ni aplaudimos. El acuciante reclamar de los enfermos nos fuerza a no poder sedimentar nuestras observaciones. Por ello, estas primeras observaciones sólo intentan comunicar a otros compañeros, menos afortunados que nosotros para poderse proporcionar el medicamento, nuestra *provisional* impresión acerca del mismo, cotejando nuestros resultados clínicos con los publicados por los americanos. En medicina no es posible sentar criterios inmutables, pero mucho menos posible es asegurar nada con nuestras primeras impresiones, susceptibles, insistimos en ello, de ser rectificadas por nosotros mismos en plazo no lejano no sólo en detalle, sino hasta en lo fundamental. Que quede constancia de esto.

Nuestros 20 casos han sido tratados con dosis de 10 miligramos por kilo de peso los primeros veinte días, los veinte días siguientes a razón de 8 miligramos y los sucesivos a 5 miligramos.

El resumen de las formas anatómicas tratadas ha sido el siguiente:

Dos enfermos con extensas lesiones infiltrativo caseosas bilaterales con cuadro tóxico general casi premortal.

Cuatro enfermos con extensas lesiones hematógenas bilaterales en pleno brote, pero sin la gravedad general de los anteriores.

Ocho enfermos con lesiones úlcero-fibrosas estabilizadas, es decir, tisis crónica.

Un enfermo con el mismo tipo anterior, en el que además existía lesión laríngea de corditis.

Tres enfermos con lesión ulcerada mínima,

evidente, bacilares, pero sin cuadro tóxico general ni funcional.

Un enfermo con caverna residual a un pneumotórax extrapleurálico, todavía en curso de entretrenimiento.

Un enfermo con lesiones cavitarias gigantes, en pleno brote evolutivo contralateral y cuadro febril irreductible.

Nuestros resultados globales, cotejándolos con los de los trabajos americanos, por tanto siguiendo la pauta de éstos del estudio de los diferentes síntomas, han sido los siguientes:

#### FIEBRE.

Tenían fiebre alta, por encima de 39°, cinco enfermos; de ellos descendieron a temperaturas inferiores a 38° los cinco, pero hay que aclarar que a uno de ellos se le asoció estreptomicina al quinto día de tratamiento con la I. N. H., ya que su estado no autorizaba a seguir la experiencia con aquella sustancia tan solo. En otro de ellos se le inició un pneumotórax al tercer día de tratarlo, aunque el descenso de la fiebre ya había tenido lugar antes de ello.

Tenían fiebre alrededor de 38° diez enfermos. De ellos llegaron a la apirexia cuatro, permaneciendo invariable en los seis restantes.

Cinco eran inicialmente apiréticos y continuaron en el mismo estado.

*En definitiva:* Por lo que respecta a la fiebre su acción es evidente, aunque *sin el carácter espectacular* que describen los autores americanos, ya que entre nuestros 20 casos sólo uno mereció este calificativo, que es el enfermo reseñado en último lugar como forma cavitaria gigante, en pleno brote evolutivo contralateral y brote febril irreductible.

#### TOS.

Tenían un cuadro tusígeno intenso cinco de nuestros enfermos. En tres, la modificación ha sido franca, llegando a lo espectacular en uno de ellos, en el cual existía un gran componente espástico. En los otros dos siguió inmodificada, siendo uno de ellos el enfermo en estado premortal.

Los restantes enfermos tenían un cuadro tusígeno discreto, y la mejora de este síntoma, que casi todos ellos confiesan, nos parece que no puede valorarse sin tener en cuenta el factor subjetivo.

Resumen: *Discreta mejora* de la tos, inferior a la conseguida en un lote similar de tuberculosos tratados con estreptomicina.

#### EXPECTORACIÓN.

Sigue un curso paralelo a lo dicho para la tos. Su *disminución* nos parece inferior a la conseguida con los antibióticos.

## APETITO.

Fuera de tres casos que lo tenían relativamente conservado, los restantes tenían una anorexia franca y persistente, siendo detestable en cuatro de ellos. Todos mejoran de una forma evidente excepto uno, que es el repetido caso terminal, llegando a lo sorprendente en cinco casos en los cuales casi se puede hablar de bulimia.

Resumen: Nuestras observaciones coinciden con las americanas, hallando una notable mejora de este síntoma, beneficiándose tanto más cuanto peor y más acentuada era la anorexia.

## PESO.

Sólo tres de nuestros enfermos tenían un peso dentro de los límites de lo normal. Aun en ellos hubo ligero aumento de peso. Los restantes aumentaron todos entre 2 y 5 kilos en el primer mes, salvo el premortal, que siguió igual, y entre 7 y 10 kilos en el segundo mes.

Resumiendo: Plenamente de acuerdo con lo publicado, ya que con ningún otro tratamiento hemos visto el *aumento tan general, regular y persistente* del peso como con la I. N. H.

## BACILOSCOPIA.

Este es el punto capital de la droga y lo que le proporciona una originalidad que nos obsesiona. Hasta su llegada, la valoración de la eficacia de un preparado se medía por la modificación de las lesiones radiológicas y la subsiguiente disminución de la baciloscopia; pero con este producto estos factores, tan en íntima relación, se presentan divorciados. Nadie concebía que pudiera haber disminución del bacilo y mucho menos negativización del esputo sin mejora radiológica. Pues bien, desde las primeras publicaciones clínicas, e incluso experimentales en los animales, se habla de lesiones, pero de lesiones en las cuales no es posible hallar microbio. El hecho es desconcertante.

Nuestros 20 enfermos eran bacilares francos, como corresponden a las formas cavitadas en que lo probamos. De ellos se negativizaron siete de forma persistente, es decir, con tres exámenes por lo menos negativos, reapareciendo el bacilo en dos de ellos en días sucesivos, aunque en escasa proporción. Además esta negativización no fué brusca, sino lenta y progresiva, es decir, que su número fué descendiendo hasta desaparecer totalmente. A este respecto debemos aclarar que la investigación tiene todo el valor que se la ha dado, pues no es la baciloscopia negativa de un enfermo con una lesión mínima y de dudosa excavación a la cual nadie puede conceder un valor categórico hasta una repetición prolongada de la negativización, sino que es no hallar bacilo en un tuberculoso con extensas lesiones, que las tenía incontables an-

tes del tratamiento, y que además lo examinamos con un prurito de meticulosidad propia del caso. Además es que apreciamos una franca disminución de número en todos ellos.

Resumiendo: La *negativización* de la baciloscopia es en nuestros casos *del 25 por 100*, coincidiendo en su proporción con la que dió ROBITZECK. En los restantes casos, también de acuerdo con él, apreciamos una franca disminución de su número.

## DISNEA.

Tres de nuestros enfermos tenían un cuadro manifiesto de disnea de esfuerzo, que se mejoró de manera evidente con el tratamiento. En otros había un síndrome espástico bronquial con roncus, sibilancias, pitidos, etc., sobre todo nocturnos, molestos porque les despertaban. Ambos desaparecieron al cuarto o quinto día de su tratamiento. Quizá haya que relacionar esto con el efecto bronquiolítico de la droga, efecto remarcable, ya que nuestros casos habían tomado distintos preparados simpaticomiméticos sin conseguir mejorar.

## SIGNOS RADIOLÓGICOS.

En *ninguno* de nuestros 20 casos hemos asistido a una *curación radiológica*, aunque sí hemos apreciado ligeras diferencias, independientes de la mejor o peor respuesta a la droga en cuanto al estado general. Estas diferencias son de un orden tan mínimo que nos hemos considerado relevados de publicar las radiografías de antes y después del tratamiento, puesto que si son evidentes y apreciables en el cliché original, no podrían apreciarse en una reproducción tipográfica. En un caso en que la lesión tenía una franca tendencia progresiva ésta continuó su proceso iniciado de cavernización, consumándolo, y esto pese a que fué uno de los casos que más brillantemente respondió en cuanto a la mejora de la tos, peso, fiebre, etc.

Aclaremos que nuestro tiempo de observación no fué nunca mayor de los setenta días, insuficientes, sin duda, para una reparación lesional. Cabe que la prolongación del tiempo de observación nos haga cambiar de impresión; pero nuestra misión en esta primera comunicación no es más que dar cuenta de lo que hemos visto, y en este aspecto sólo podemos hablar de *mejoras radiológicas* evidentes, aunque mínimas.

Resumiendo: *Escasísima diferencia radiológica* de las lesiones, desde luego inferior a la observada con los antibióticos.

## LARINGITIS ESPECÍFICA.

Uno de nuestros enfermos tenía un cuadro persistente de afonía y fué diagnosticado larin-



goscópicamente de corditis específica. A los tres días de tratamiento desapareció la afonía, y a los ocho, por larincoscopia, no se apreciaba ninguna lesión laríngea.

#### EXÁMENES DE SANGRE Y SUS VARIACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO.

a) La sedimentación globular no sufrió alteraciones durante el curso del tratamiento, estando sus variaciones dentro de las oscilaciones habituales en estos enfermos.

b) Hemograma. Coincidiendo con lo observado por SORIANO y GONZÁLEZ RIBAS en la mayoría de los casos, se presentó una linfocitosis discreta, pero evidente. No hemos encontrado la eosinofilia de que hablan los americanos. La serie roja se benefició en nuestros casos de una forma proporcional a la mejora del estado general.

c) Las proteínas totales y el cociente serina-globulina no sufrió una variación remarcable, ni aún en los casos de mejor respuesta general.

d) Pruebas hepáticas: Takata, Weltmann, bilirrubinemia, formol y lactogelificación. Fueron realizadas en seis de nuestros casos. Sus variaciones fueron nulas o sin valor.

#### SEDIMENTO URINARIO.

En ninguno de nuestros casos apreciamos ningún elemento que pudiera traducir una complicación renal señalada por algunos.

#### TUBERCULINORREACCIÓN.

Por las razones teóricas que más adelante daremos, fué practicada antes y después del tiempo de observación en la mayoría de nuestros casos, sin que en ninguno de ellos hubiera variado la intensidad de sus respuestas.

Con todo lo dicho, queda expuesto lo que nosotros hemos visto con el uso de la I. N. H. Nuestra intención era hacer un examen de comprobación de las publicaciones americanas bajo un punto de vista clínico. Hemos encontrado diferencias con lo que éstos nos decían, pero diferencias sólo de detalle, ya que lo fundamental de éstos era la negativización del esputo y la franca mejora del estado tóxico general traducida por el aumento de peso y del apetito, y éstas han sido confirmadas por nosotros. Falta que otros compañeros investigadores comprueben los aspectos experimentales "in vitro" e "in vivo"; pero el hecho de que en el aspecto clínico nuestras observaciones corroboren lo dicho por ellos, nos obliga a dar un margen de crédito a lo publicado por los americanos y alemanes.

Fundado en lo anterior, nos creemos autorizados a exponer una serie de sugerencias que las especiales características del preparado nos han hecho concebir. Nunca insistiremos bastante en que esta segunda parte de nuestro trabajo no pretende tener más que un valor de conjetura, en dependencia absoluta de que el tiempo confirme todas y cada una de las cualidades adjudicadas al preparado. Si así sucediera, tendrían una importancia trascendente para nuestros conceptos de patogenia, terapéutica y lucha antituberculosa. Tan sólo por ello creemos que, sin perder el instinto de ponderación que debe regir nuestras palabras, vale la pena de exponerlas, como es lógico, tan sólo como lo que son, como grandes interrogantes. Son éstos:

*Primer interrogante.* Se asegura que el producto es bactericida. Si es así, no es lógico que su empleo origine, como carácter más aparente, la mejora del estado general que hemos comprobado. El concepto clásico, tan arraigado en nosotros, que una acción lítica sobre el bacilo tiene que originar una gran liberación de tuberculina, con las consiguientes reacciones focales y generales, se aviene mal con el espectacular cambio que en tales enfermos se operaba en cuanto al estado tóxico general.

No puede objetarse a este respecto que la estreptomycin, cuya eficacia nadie duda, no presenta tampoco estos efectos. Para ella no se creó, pero se amplió el concepto de la bacteriostasis, que antes sólo considerábamos como fase previa de una subsiguiente bacteriolisis, adquiriendo para ella el rango de primera magnitud. En el caso de la estreptomycin comprendemos que esta bacteriostasis, interfiriendo sobre todo el mecanismo de reproducción del germen, logre la ausencia de tales reacciones focales y generales, pues los gérmenes existentes no son destruidos por el medicamento, sino por las defensas generales, específicas, que lo hacen a un ritmo lento que impide las violentas reacciones de una destrucción en masa de los gérmenes existentes. En el caso de la hidrazida no es aplicable tal cosa. Se insiste en su acción bacteriolítica: parece apoyarlo las impresionantes experiencias en ratones de que hicimos mención; se establece rápidamente, y en cambio su perfil más aparente es la mejora general. Todo ello ni es concebible ni nos deja convencidos.

Entre las muchas teorías que pudieran imaginarse para explicar esta paradoja, una es la de que la I. N. H. se combina con los restos bacilares originando compuestos distintos a los de la tuberculina clásica. La idea es factible, pero debe confirmarse, y a este respecto se nos ocurre que la cosa es relativamente fácil, bastando para ello agregar a un cultivo de bacilos la hidrazida y cuando estuvieran lisados hacer unas pruebas de tuberculinorreacción a un animal alérgico y ver si actuaba como tuberculina o no. La prueba se podría refutar suponiendo

que si bien "in vitro" los compuestos de la lisis eran semejantes a la tuberculina, no sucedía lo mismo "in vivo". Aunque alambicado podría esto ser una objeción, pero si el experimento demostraba que no tenía las características de la tuberculina, la hipótesis quedaba confirmada.

*El segundo interrogante* que surge en nosotros ante este preperado es originado por su supuesta acción esterilizante al relacionarlo con la sistemática de RANKE.

Es criterio firme que de la primera colisión, con anidamiento, del germen en el organismo, se origina un estado especial de éste ante los futuros contactos con el germen, es decir, la alergia.

No entraremos a discutir si esta alergia es inmunidad o sensibilidad. Lo cierto es que este primer contacto originará para lo sucesivo una distinta respuesta a cada nuevo contacto; que está ligada a la persistencia de gérmenes en estado de latencia, mayor o menor en las antiguas lesiones, y que se pone en evidencia por la tuberculinorreacción.

Tan firme y tan segura es esta conquista que cuando se describe la extinción de esta alergia en el hombre, hablándose del "blanqueamiento de las lesiones", hecho hoy día evidente, demostrado, aunque excepcional, al trasladar a la experimentación animal estos hallazgos, H. S. WILLIS encontró que los cobayos infectados con bacilos poco virulentos, en los que al poco tiempo había desaparecido la sensibilidad tuberculínica, re infectados de nuevo con bacilos virulentos la tuberculinorreacción reaparecía a los cuatro días, siendo así que ésta tarda veinte días o más en instalarse en los animales primoinfectados, diciendo WILLIS que el hecho dependería de que en aquellos cobayos existiría un estado de "alergia latente".

BRINCHMANN, en niños tuberculosos negativos revacunados con la B. C. G., halló que presentaban una aparición casi inmediata de la alergia. La explicación residía para él en un estado inmunobiológico modificado no revelable por las pruebas tuberculínicas. Esta es la comprobación en el ser humano del fenómeno de Willis.

En calmetizados, SAYÉ demostró que la revacunación vuelve positivas a los pocos días de practicadas a las mismas pruebas tuberculínicas que eran negativas antes. Es el fenómeno de la aceleración de las reacciones visto por BRINCHMANN.

Tenemos, pues, como concepto firme que la respuesta a las reinfecciones es distinta de la que origina la primoinfección. Que esta distinta reacción se pone de manifiesto por la tuberculinorreacción. Que ésta a su vez está condicionada por la existencia de bacilos en estado de latencia. Que aun en los casos de desaparición de la reacción tuberculínica, algo queda

en la intimidad de nuestro organismo, alergia latente de Willis, o mejor "alergia infratuberculínica", como la designa ARLANDO DE AOIS, que graba tan indeleblemente a nuestro organismo que ante una nueva infección nuestra respuesta no es superponible a una verdadera primoinfección.

Pues bien, si la acción del I. N. H. no es sólo sobre los "bacilos libres", concepto que no parece responder a ninguna realidad, sino que también se ejerce sobre los acantonados y defendidos por un sistema de lesiones anatómo-patológicas, lo lícito a suponer es que cuando la esterilización de estos gérmenes sea una realidad, tal esterilización se acompañe de una reacción tuberculínica negativa, ya que no de la desaparición de la alergia infratuberculínica.

Claro es que tal suposición tiene que venir avalada por la demostración de la falta de bacilos en tales lesiones, y para ello hay que esmerarse a demostrarlo en sujetos tratados y negativizados sus esputos que mueran por una causa intercurrente, pero las experiencias en los animales de GRUNBERG y SCHNITZER nos parecen tan sorprendentes que apuntamos la idea por si el caso se presenta en las experiencias que todos hacemos.

En relación con esta idea, y para ver qué sucedía con la reacción tuberculínica, nuestros enfermos fueron sometidos antes del tratamiento a una prueba tuberculínica, y en el momento de cerrar el período de observación para dar esta primera nota se ha repetido. Ninguna modificación se ha presentado, continuando positivas y en el mismo grado de intensidad y a la misma concentración, pese a que en uno de los que se realizó los esputos fueron negativos durante los tres últimos exámenes. Nada quiere ello decir; en éste, como en otros aspectos, nuestra aportación adolece del defecto fundamental de llevar poco tiempo de observación.

*El tercer interrogante* es la postura terapéutica que debemos adoptar ante la escasa o nula modificación de las lesiones cavitarias. Este ángulo de visión del tratamiento ha sido interpretado por algún autor como índice de que la colapsoterapia no desaparecería con el empleo de la I. N. H. supuesto que ésta hiciera desaparecer toda la sintomatología general, funcional y bacilífera al persistir las cavernas. En realidad, para responder a esto habría que contestar antes al interrogante anterior, es decir, saber si las lesiones se esterilizan o no, pues si la contestación es favorable, el colapso, sobre todo el irreversible o quirúrgico, tendría que ser proscrito. No se colapsa para reparar una zona lesionada, sino para que no progrese y se disemine. Es más, tal colapso siempre eliminaría de la respiración más parénquima del afectado. Y de la misma manera que un quiste gaseoso no es tributario de colapso y sí puede llegar a serlo de exéresis, es sólo para evitar complicaciones infectivas, de la misma manera en el



supuesto de cavernas de origen tuberculoso estériles tampoco creemos estar autorizados para colapsar.

Todas estas divagaciones se prestan a ser mal interpretadas, y para evitarlo, queremos aclarar que todas ellas son sólo eso, divagaciones, y mucho más esta de la que estamos hablando.

Por tanto, lo dicho no quiere decir que en el momento actual nosotros vaciláramos en sentar una indicación quirúrgica si ésta se presenta. Por el contrario, creemos que en el estado actual de nuestros conocimientos no es lícito prescindir de unos medios terapéuticos comprobados. Pero que, *partiendo del supuesto de la confirmación de todas y cada una de las virtudes del producto*, nuestra postura mental inicial es contraria a la sostenida por otros autores.

*Cuarto y último interrogante.* De confirmarse su carácter esterilizante, aunque sólo fuera el externo o bacilosκόpicó, la lucha antituberculosa quizá tendría que tomar otros rumbos, ya que una vez demostrada la inocuidad del fármaco, la Lucha, que debe ser sobre todo profilaxis del sano, podría llegar a obligar al enfermo al uso del mismo para evitar la difusión de la enfermedad, y esto aun en el supuesto de que tal medicación sin otro beneficio para el enfermo, sólo le transformara en no eliminador de bacilos.

Falta demostrar si realmente tales bacilos desaparecen de la expectoración o *es que cambian sus cualidades tintóreas*, no hallándose por buscarlos con los medios clásicos, pero conservando sus cualidades patógenas.

Si el producto fuera ciertamente esterilizante nos encontraríamos en la posición inversa a la que produjo la llegada de la estreptomycin, en la cual CORNUDELLA expuso, y nosotros nos hicimos eco de ello, que tal droga, de prodigarla innecesariamente, sería sólo un beneficio para la generación de tuberculosos contemporánea a su descubrimiento, ya que los futuros tuberculosos no se beneficiarían de su manifiesta eficacia por haberse contagiado con gérmenes resistentes a la droga, ya que se descubrió prontamente la aparición de estreptorresistencia e incluso más tarde de estreptodependencia. Algo de esto vemos ya actualmente, pues no responden las lesiones que tratamos últimamente como respondían al principio de la llegada del medicamento.

En el caso de la hidrazida, si la acción esterilizante es un hecho, los beneficiarios, supuesto el uso obligatorio para todo tuberculoso, reportaría sobre los sanos y principalmente sobre y principalmente sobre los anérgicos.

En tal supuesto, claro es, que la Lucha tendría que variar de signo y dedicar la mayor

parte de sus esfuerzos al despiste de tuberculosos abiertos y a un sistema de control para que no fuera burlada la orden de su empleo por ellos. Es más, llevando las cosas al último extremo de la paradoja, quizá su uso pudiera estar condicionado por la simple existencia en el individuo de una tuberculinorreacción positiva, con lo cual se evitaría incluso las reinfecciones endógenas.

Nadie que nos conceda un mínimo de sensatez puede suponer que ignoremos que todo esto es un desorbitar las cosas consciente y voluntariamente seguido. En esta seguridad las exponemos, pero al ritmo que van las investigaciones tampoco se puede asegurar que no sea la fantasía desbordada por la realidad. Vivimos una época que si no creemos que pase a la posteridad por la solidez de sus conceptos éticos, estamos convencidos que el surco técnico y científico que se está trazando será considerado como un momento estelar por generaciones sucesivas.

## SUMMARY

Describes the hydrazid's action of the isonicotinic acid over the fever, cough, expectoration, appetite, and radiological lesions of twenty tuberculous patients, during 40 to 70 consecutive days. Some considerations of its results are expounded, concerning the possible action's device and the change that this drug may bring to the future of the antituberculous struggle.

## ZUSAMMENFASSUNG

Beschrieben wird die Wirkung des Hydracids der Isonicotinsäure auf das Fieber, den Husten, das Sputum, den Appetit und die Roentgenveränderungen bei 20 Lungentuberkulösen, die 40-70 Tage beobachtet wurden. Auf Grund dieser Ergebnisse werden Betrachtungen über den eventuellen Wirkungsmechanismus und über die Modifizierung angeschlossen, die in der Zukunft die Tuberkulosebekämpfung durch diese Droge erfahren kann.

## RÉSUMÉ

On décrit l'action de l'hydracide de l'acide isonicotinique sur la fièvre, toux, expectoration, appétit et lésions radiologiques de 20 tuberculeux surveillés pendant 40 à 70 jours. De leurs résultats on expose des considérations sur le possible mécanisme d'action et sur la modification que cette drogue peut imprimer dans le futur de la lutte antituberculeuse.