

ORIGINALES

TRATAMIENTO DE LAS CIRROSIS HEPATICAS CON TERRAMICINA

C. JIMÉNEZ DÍAZ, J. PERIANES y A. ORTEGA.

Clínicas Médicas del Hospital General y de la Facultad de Medicina. Madrid.

En el Congreso de Ginebra sobre las cirrosis, uno de nosotros¹ hizo resaltar el papel de la infección en la génesis de las cirrosis hepáticas, que ha sido también defendido por otros autores.

El modo como la infección actúa ha permanecido oscuro en sus detalles y seguramente no es único. Existen casos de la que solemos llamar cirrosis colangítica-colestática (ROESSLE², nosotros³) en los que tanto clínicamente como en el estudio anatomopatológico la infección de las vías biliares, facilitada y mantenida por el estasis, se demuestra con toda claridad. La llamada cirrosis de Hanot, si eliminamos de ella a este grupo colangítico, está constituida por casos en los que lo fundamental es la exaltación primaria del tejido conjuntivo y del retículo por una infección cuya naturaleza no es conocida. En otro grupo de cirrosis que actualmente llamamos "flebógenas", y que cursan clínicamente con frecuencia con el cuadro bantiano, en la clínica se pueden advertir los accidentes infecciosos, y en el estudio histológico se demuestran la flebitis y periflebitis con dilataciones flebotómicas en los espacios porta- e interlobulillares. Pero aunque estos tipos parecen derivar más directamente de la infección, todavía en otros tipos etiológicos, como en la cirrosis post-hepatitis, y en la llamada cirrosis de Laennec, pueden advertirse en su evolución clínica accidentes febriles, flebitis intercurrentes, infección espontánea de los líquidos de ascitis e incluso en ocasiones un cuadro séptico en las fases de agravación.

Todo lo anterior demuestra el papel, sea como etiología primaria, sea como factor complicativo, que la infección juega en la marcha progresiva del proceso cirrótico. Partiendo de esta convicción, nosotros hemos hecho desde hace muchos años el tratamiento de estos enfermos con diversos antisépticos generales. El resultado ha sido en general mediocre, seguramente por la limitada actividad de los remedios empleados para los gérmenes que entraban en juego. Ya en la época de los antibióticos empleamos sucesivamente la penicilina, estreptomina, aureomi-

cina y terramicina. Con la estreptomina hemos visto mejoras del cuadro clínico, pero transitorias; con la aureomicina y terramicina, hemos obtenido en cambio efectos sorprendentes, en alguna ocasión maravillosos. La mayor parte de nuestros casos han sido tratados con terramicina por haber sido generosamente puesta a nuestra disposición por la casa Pfizer la cantidad de terramicina que hemos necesitado. Nos complace hacer aquí patente nuestra gratitud.

A continuación exponemos las historias clínicas de los casos tratados:

Caso 1. Gl. Gz. Coll., de veintinueve años, de Granada. En junio de 1949, a los dos meses de casarse, metrorragias, con dolor en el hipogastrio y más tarde en la espalda, todo ello sin fiebre. Un mes después, ictericia intensa con fuerte prurito, astenia y anorexia crecientes. Fué ingresada en el Hospital Militar y tratada con protección hepática sin resultado; después, presentó un cuadro febril con diarreas, ingresando el 29-IX-51 en nuestro Servicio.

A su ingreso estaba muy deprimida, con fuerte ictericia, fétor hepático, oliguria con pigmentos y sales en la orina e indicios de albúmina. Presión arterial, 8,5/6. El borde del hígado, cortante y liso, algo doloroso, llega al nivel horizontal del ombligo; el bazo, aumentado tres-cuatro traveses de dedo. No ascitis ni edemas. En la radioscopia de tórax, adenopatías calcificadas. En las de aparato digestivo, nada fundamental. La reacción de Mantoux es negativa. El Wassermann y similares, también. Las aglutinaciones, el hemo- y médulo cultivo, son negativos. La reacción de Paul Bunnell es también negativa. En la punción esternal no hay leishmanias y se advierte una celularidad aumentada con reacción reticular. La biopsia hepática demuestra solamente inflamación del espacio porta con aumento de células redondas. Las pruebas de déficit hepático son muy positivas, como detallamos después. Con el diagnóstico de angiocolitis en evolución a la cirrosis, instituímos el tratamiento de terramicina, empezando por 3 gr. diarios. La figura 1 demuestra este momento con la desaparición de la fiebre. A partir de ese momento el estado general, apetito, ánimos, etc., empieza a mejorar al tiempo que lo hacen los datos bioquímicos; después de 27 gramos la enferma se encuentra muy bien, la ictericia ha desaparecido, el hígado es de tamaño normal y apenas si se palpa el borde del bazo. Es dada de alta y vuelve el 12-X-51: se encuentra muy bien, ha desaparecido del todo la esplenomegalia y ha aumentado varios kilos. Un mes después viene porque está embarazada y tiene una flebitis de la pierna; es ingresada y presenta un accidente de embolia pulmonar, con lo que su estado se agrava, apareciendo gingivorragias. Se le trata primero con penicilina y en seguida con terramicina, 2 gr. diarios hasta 12 gr. Después de un intervalo, otra vez 12 gr., y cuando la enferma vuelve el 30-I-52, su embarazo de seis meses sigue un curso normal y su estado general es espléndido. En abril del 52 da a luz un niño normal. Toda la exploración clínica y funcional es normal. En 19-II-53 ha sido vista por última vez: está totalmente normal, fuerte, como si nunca hubiera tenido nada.

La marcha de los análisis en fechas sucesivas se ven en la tabla I.

TABLA I

EVOLUCION DE LOS ANALISIS EN LA ENFERMA G. G. C.

	Abril 51	Mayo 51	Junio 51	Julio 51	Oct. 51	Nov. 51	Dic. 51	Febr. 53
Colinesterasa	104	163	214	257	122	236	264	—
Reacción Hanger	4	3	3	—	3	4	—	—
Idem McLagan	40	34	27	—	6	21	13	4,5
Idem Kunkel	26	32	20	—	8	28	14	9
Colemia total	9,8	6,2	2,2	1,2	0,9	1	0,9	—
Colesterinemia total	—	—	330	—	255	—	—	—
Libre	—	—	117,5	—	87,5	—	—	—
Coc. albúmina/globulina	0,17	—	0,95	—	1,25	1,02	1,4	—

Comentario.—Es un caso muy grave de cuadro hepatoesplénico febril con ictericia y fuerte déficit hepático, interpretado como una hepatocolangitis en evolución cirrótica, cuya marcha progresiva es detenida abriéndose paso a una mejoría progresiva y a la curación, que persiste dos años más tarde.

Caso 2. E. Q. V., de veintitrés años. En 1948 comenzó a sentir astenia, anorexia, vómitos y diarrea sin fiebre. En abril se añadió una intensa sensación de sueño. En agosto, molestias abdominales con dolor en el hipocondrio derecho, diarreas, borborigmos, etc., y una manifiesta ictericia con heces claras, algunos días acólicas y otros poco pigmentadas. Este estado persiste con la misma ictericia, etc., a su ingreso en nuestra clínica en abril de 1950.

En la exploración, acentuada ictericia; hígado que rebasa el nivel umbilical del costado, extendiéndose al hipocondrio izquierdo; polo inferior del bazo, palpable; no circulación colateral, ascitis, etc. La exploración radiológica del tórax y del aparato digestivo son negativas. Wassermann y similares, así como Weinberg y Cassoni, negativos; las heces no dan la reacción de Schmidt y son acólicas. En la orina, pigmentos y sales. El sondeo duodenal no permite obtener bilis. En la san-

gre, velocidad de sedimentación, 80 de índice. Leucocitos, 5.350, 70 por 100 PN. T. Quinck, 84 por 100. Glóbulos rojos, 3,18 mills. Las reacciones de Hanger, McLagan y Kunkel fueron negativas. La colemia, de 26,2 miligramos, siendo directa 21 mg. Colinesterasa de 143 mm. c. Fosfatasa alcalina, 22,8 Us. Fosfatasa ácida, 0,8 Us. Lípidos totales, 1,51 gr. por 100. Colesterina total, 420 miligramos. Esteres, 122,5 y libre 297,5.

Con estos datos, dada la hiperlipemia e hiperfosfatemia, acolia fecal, etc., parecía evidente que se trataba de una obstrucción sin afectación de la función hepática (solamente bajos los ésteres y la colinesterasa). Aunque nos inclinábamos al diagnóstico de hepatitis de evolución tórpida con obstrucción intrahepática y se hizo la intervención no hallándose ningún obstáculo en las vías biliares. La biopsia que se tomó del hígado correspondió a la forma colangítica o perilobulillar de la hepatitis con aumento notable del conectivo e infiltración celular de los espacios porta. La enferma mejoró después de la operación, como a veces ocurre, y fue dada de alta conservando relación con ella.

Cuando volvió a la clínica, en plena recidiva, el 4-III-52, nos refirió que después de operada había estado sin ictericia muy bien hasta noviembre de 1951, en que volvió la ictericia con heces claras y orinas colúricas. Presentaba febrícula.

En la exploración, fuerte ictericia (colemia total, 17,8); el hígado seguía del mismo gran tamaño y el

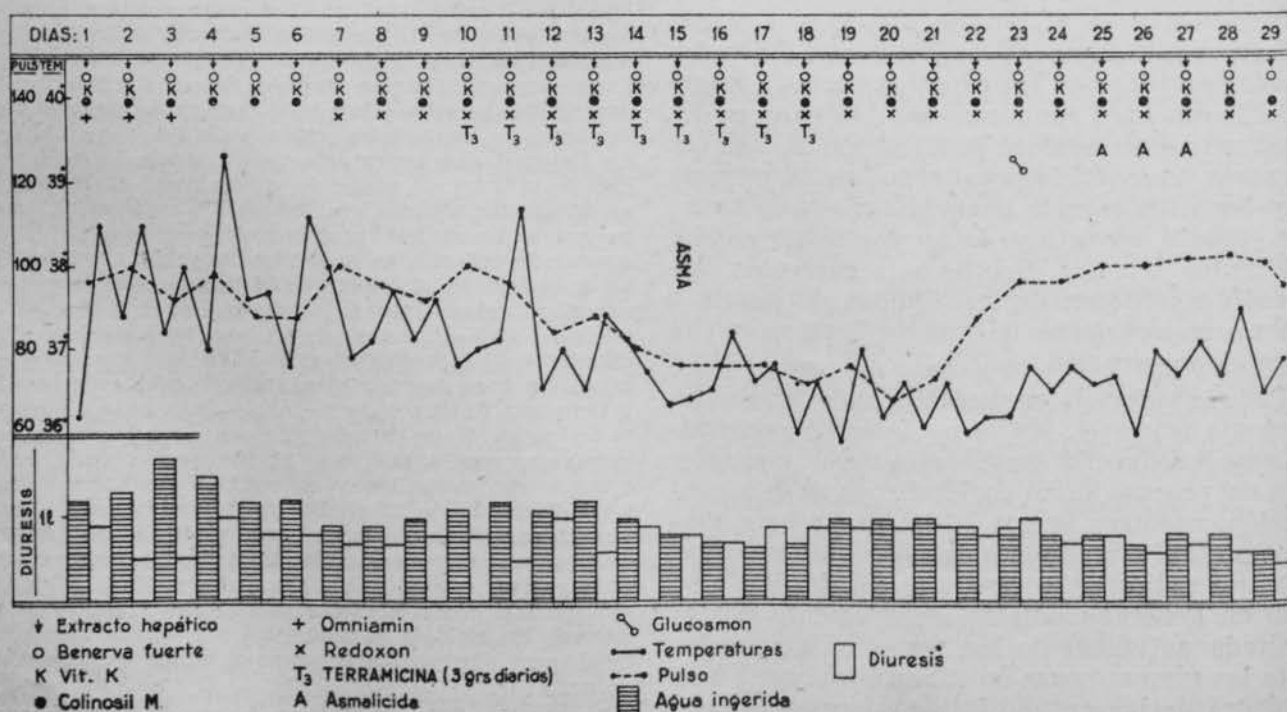


Fig. 1.

bazo continuaba palpándose en el reborde. La orina contenía, además de pigmentos y sales, urobilina. La fosfatasa alcalina seguía alta, la colinesterasa era muy baja. Nuestra conclusión fué que se trataba de una hepatitis pseudoobstructiva cuya evolución a la cirrosis seguía haciéndose, habiendo aparecido ya fenómenos de claro déficit hepático. Después de comprobar que la anestesia

epidural alta no mejoraba el cuadro icterico, y como presentaba fétor hepático y su estado general iba agravándose, se instituyó un tratamiento de terramicina de 2 gr. diarios desde el 2-9 abril y de nuevo desde el 5-12 mayo y del 1-7 julio. Su estado general, así como todo su cuadro, mejoran desde el principio; en la tabla II reunimos los datos obtenidos por fechas.

TABLA II

EVOLUCION DE LOS DATOS DE EXPLORACION EN LA ENFERMA E. Q.

	Marzo 52	Abril 52	Mayo 52	Junio 52	Julio 52
Colemia total	17,8	4,9	2,8	2,4	1,5
Colinesterasa	122	—	207	—	242
Reacción Hanger	3	—	—	—	—
Idem McLagan	10 U.	—	—	—	5 U.
Fosfatasa alcalina	77,6 U.	—	54	—	3,2
Hematies (mills.)	3,54	—	4,1	4,34	—

Cuando la enferma salió de la clínica, en julio último, la ictericia había desaparecido, la función hepática estaba recuperada, no se palpa el bazo, pero el hígado seguía aumentado, aunque más blando y reducido que al principio. No tenemos ulterior noticia de ella, lo cual nos hace pensar que siga bien.

Comentario.—Es una enferma con una hepatitis de forma pseudoobstructiva que es intervenida, confirmando el diagnóstico y tomándose biopsia que demuestra además una evolución cirrótica iniciada. Al recidivar la enferma, ya con datos de déficit hepático, es tratada con terramicina, desapareciendo la ictericia, recuperándose a la normalidad los datos de función hepática y restando solamente hígado aumentado, aunque más blando, en la época en que abandonó nuestra clínica.

Caso 3. D. Sz. Gz., de ocho años. Dos años antes empezó a notar que no veía en cuanto se ponía el sol, presentando además mal color y pérdida de apetito y peso, al mismo tiempo que empezó a tener epistaxis y se hinchara el vientre. Un año más tarde empieza a tener ictericia, que ha ido acentuándose. Dos meses antes de venir a la clínica, accesos febriles con fiebre muy alta. Los antecedentes personales y familiares no ofrecen interés especial.

En la exploración, desnutrición e ictericia acentuadas; queratitis angular; lengua lisa muy roja. Abdomen prominente por hepatomegalia acentuada y gran esplenomegalia; no adenopatías.

Hemocultivo y aglutinaciones, así como médulocultivo, todo negativo. Reacciones de lúes, negativas. Velocidad de sedimentación, 99 de índice. Leucocitos, 10.200. Fórmula normal. Glóbulos rojos, 3,5 mills. Policromatofilia. Plaquetas, 182.000. Calcemia, 7,8 mg. La punción esternal denuncia aumento de celularidad con abundantes megacariocitos y aumento de elementos reticulares y de plasmocitos. No hay leishmanias.

Se instituye el tratamiento con terramicina: 750 mg. diarios en tres dosis. En una primera etapa toma 20 gramos, mejorando su estado general, disminuyendo la ictericia y asimismo la hepatoesplenomegalia. Con intervalos de una a otra hace tres curas de 20-16,5 y 11 gramos. Al acabar el tratamiento no ha tenido fiebre en todo el tiempo transcurrido, tiene buen apetito, se encuentra bien, ha desaparecido la ictericia, el hígado queda en el reborde costal y la esplenomegalia no pasa de dos traveses de dedo (véase la figura 2 con las fotografías de antes y después). Simultáneamente mejoraron

todos los datos de función hepática; es expresiva, por ejemplo, la marcha de la colinesterasa, que de 116 mm. antes del tratamiento subió a 213 después de la primera serie, recayó a 158 después del intervalo para normalizarse al final (229). Cuando el niño ha abandonado la clínica parecía normal, salvo la pequeña esplenomegalia residual.

Comentario.—Es un niño con cirrosis, ictericia, fiebre y gran hepatoesplenomegalia, en el que se hace el diagnóstico de cirrosis colangíti-

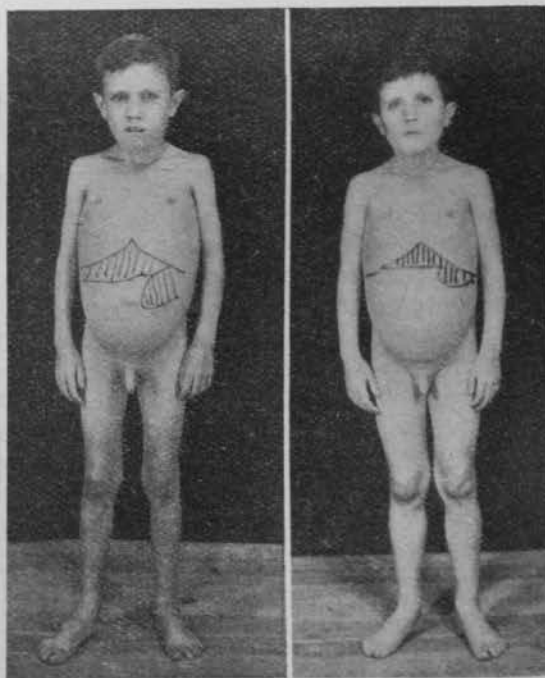


Fig. 2 a.

Fig. 2 b.

ca; con un tratamiento prolongado de terramicina, el niño se normaliza recuperando el apetito, normalizándose su estado de nutrición, así como los valores de función hepática (colinesterasa), desaparece la ictericia y el hígado recupera el tamaño normal, quedando el bazo palpable, pero con extraordinaria disminución de la esplenomegalia.

Caso 4. M. Pun. V., de dieciocho años. Ingresó en nuestro Servicio el 25-XI-50. En mayo de 1949 empezó a notar pinchazos en las articulaciones sin dolor ni inflamación, empezando en septiembre con fiebres altas por lo que estuvo en otro Servicio del hospital, donde fué diagnosticado de endocarditis reumática y tratado con salicilatos, que no toleró, volviendo a su casa, donde ya presentó ictericia, mientras la fiebre continuaba a pesar de la penicilina; siguiendo con astenia, anorexia, ictericia y febrícula vino al Servicio. Desde muy pequeño había padecido de vómitos y diarreas; su crianza fué difícil; la madre refería que siendo pequeño en un consultorio le encontraron el bazo grande. Su desarrollo somático fué normal hasta los once años, pero desde entonces quedó casi estacionado.

Efectivamente, en la exploración aparenta unos once años, no presentando vello axilar ni pubiano ni ningún carácter sexual secundario; microgénitosomía; estrellas vasculares (spiders). Ictericia de piel y conjuntivas. Tiene un soplo funcional, pero se descarta ninguna lesión endocárdica. El hígado liso, no doloroso, llega hasta la cresta iliaca y el bazo está aumentado unos cinco traveses de dedo por debajo del reborde costal. No hay ascitis ni circulación colateral.

Presentaba una colemia de 3,8 total, de la cual 2,9 era directa. Las heces diarreicas, con algunas gotas de grasa, daban la reacción de Schmidt normal. En la sangre, velocidad de sedimentación de 54 de índice. Glóbulos rojos, 3,8 mills. Leucocitos, 15.000 con 84 por 100 PN. Tiempo de protrombina, normal. En la orina, sales biliares y urobilina. Aglutinaciones de malta, ne-

gativas. Reacción de Hanger, cuatro cruces. McLagan, 22 Us. Kunkel, 28 Us. Colinesterasa, muy descendida (91 mm. c.). Lípidos totales, 1,48 gr. por 100. Colesterina total, 337,5 (ésteres 47,5; libre, 290). En la punción esternal, médula abundante, con celularidad muy aumentada, encontrándose un marcado aumento de células plasmáticas, algunas con doble núcleo.

Eliminados otros diagnósticos, concluimos que se trataba de una cirrosis infantil, posiblemente relacionada con el proceso enterítico, que había originado un infantilismo cirrótico, sobre cuyo proceso se había injertado una infección biliar, una colangitis que originaba la fiebre, la ictericia, las molestias poliarticulares y la agravación del estado funcional hepático. Además de la dieta de protección hepática el enfermo fué tratado con estreptomycin, con lo cual se quitó la fiebre y empezó a mejorar la ictericia y el estado general. No obstante, persistía la urobilinuria, la velocidad de sedimentación se movía alrededor de 100, seguía la anemia y tuvo algún accidente de empeoramiento con dolor en el hipocondrio derecho y exacerbación de la ictericia en grado leve.

Desde noviembre de 1951 se le ha tratado todos los meses con 1 gr. diario de terramicina durante toda la primera semana del mes. Progresivamente ha ido mejorando la ictericia, el estado funcional hepático, la fuerza, el apetito y el cuadro hepatoesplénico, pues desde llegar al hígado a la cresta iliaca sobresale dos traveses de dedo del reborde; el bazo también se ha reducido considerablemente. A continuación, en la tabla III, recogemos la evolución de los datos.

TABLA III

EVOLUCION DE LOS DATOS DE EXPLORACION DEL ENFERMO M. P. V.

	Enero 51	Febrero 51	Abril 51	Mayo 51	Octubre 51	Febrero 52
Reacción Hanger	4	4	2	3	4	—
Idem McLagan	13	9	17	18	32	9,5
Colemia total	3,8	1,8	—	0,9	1,4	0,8
Colinesterasa	91	—	—	208	—	327

Comentario.—Se trata de un joven con infantilismo cirrótico por una cirrosis infantil, posiblemente enterógena, que se había agravado últimamente por una colangitis activa injertada; el tratamiento con estreptomycin le mejoró, pero no decisivamente. El resultado extraordinario sobre su nutrición, desarrollo, estado de la función hepática y síndrome hepato-esplenomegálico se obtiene después del tratamiento de una semana, todos los meses, con terramicina.

Caso 5. Ig. M. Ord., de veintiún años, ingresa el día 29 de septiembre de 1952 con una historia de cuatro años, en que empezó con hemeralopia que se le quitó con vitaminas que le dieron; al año siguiente, también por el verano, se repitió el mismo episodio. Hacía año y medio comenzó con ictericia generalizada e intensa, coluria y heces claras, debilidad, astenia y febrícula. En agosto de 1951, al hacer un pequeño esfuerzo, dolor en el hipocondrio izquierdo que duró unas horas con empeoramiento del estado general y aparición de edemas. Pirosis, que se calmaba con alcalinos. Siguió mal, siendo dado inútil para el servicio militar, y trabajando con mucha dificultad e intermitentemente. Con este cuadro vino a la clínica. Los antecedentes no ofrecen interés.

Aparece desnutrido, con cloasma facial e ictericia. Tórax en tonel; abdomen muy abultado. Presión arterial, 11/7,5. Bazo muy grande, que sobrepasa el ombligo; hígado, unos tres traveses de dedo, por debajo del

rebordo, de superficie lisa. A rayos X nada del tórax, diafragma elevado y corazón normal. No presenta fiebre.

La velocidad de sedimentación es de 74,5 de índice. Glóbulos rojos, 4,24 mills. Leucocitos, 6.500 con 67 por 100 PN. Hemocultivo y aglutinaciones de malta, negativos. Colemia total, 2,5 mg. (directa, 1,6); en la orina, pigmentos y urobilina. Reacciones del formol y Braham-Charl, positivas. La punción esternal demuestra aumento notable de celularidad y megacariocitos aumentados; plasmacitosis. No hay leishmanias, como era de esperar, dado el cuadro clínico; tiempo de evolución y ausencia de fiebre. Lípidos totales, 1,3 gr. por 100. Como dato muy curioso presentaba hiperproteinemia con gran aumento de globulinas, hecho casi electivamente a expensas de la gamma-globulina. En 10 de octubre tenía: Prots. totales, 8,25. Alb., 3,48. Globulinas, 4,76. En 7 de noviembre: Prots. totales, 9,75. Alb., 3,58. Globulinas, 6,16. La colinesterasa muy baja (84 mm. c.). El Hanger, de cuatro cruces. McLagan, 31 Us., y Kunkel, 39.

Concluimos que el enfermo tiene una cirrosis hepática que cursó los dos primeros años casi sin síntomas (la hemeralopia) y posteriormente se hizo notable por la afectación general, ictericia, fenómenos de intensa insuficiencia hepática y gran hepato-esplenomegalia. Un aspecto interesante de este caso que parecía dismetabólico es el aumento notable de globulinas, como nosotros hemos señalado, característico de la que aislamos con el nombre de "cirrosis retotelial". Los datos de mielograma apoyan este diagnóstico; según nuestro punto de vista, la hiperglobulinemia, derivada de una hiperactivi-

dad de las células plasmáticas, toma a su vez rango patológico—autoplasmanocividad—cerrando un círculo vicioso de progresividad del proceso.

Se instituyó el tratamiento de terramicina en 19 de

diciembre hasta 26 de enero de 1953 y se repite del 4 al 11 de febrero. La mejoría clínica es extraordinaria y paralelamente los datos de exploración, como se ve en la tabla IV.

TABLA IV

EVOLUCION DE LOS DATOS DE EXPLORACION EN EL ENFERMO I. M. O.

	Octubre 52	Noviemb. 52	Enero 53	Febrero 53	Marzo 53
Prots. totales	8,25	9,75	8,25	8,15	7,87 — 5,82
Albúmina	3,48	3,58	5,9	5,87	4,84 3,17
Globulinas	4,76	6,16	2,34	2,27	3,02 2,5
Colemia total	2,5	3,5	—	1,2	—
Colinesterasa	84	—	92	207	188
Reacción Hanger	4	4	3	—	2
Idem McLagan	31	—	15,5	—	12,5

Por otra parte, su estado actual es aparentemente normal de apetito, nutrición y fuerzas. La velocidad de sedimentación descendió de 74,5 a 4,5 de índice. El bazo persiste, pero muy disminuido, como se ve en la figura 3.

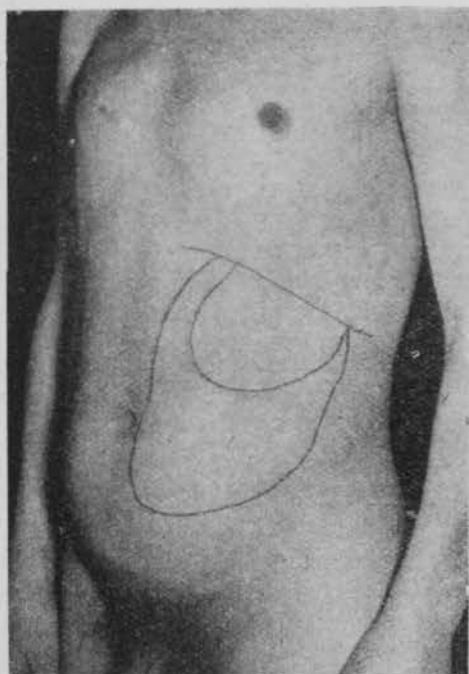


Fig. 3.

Comentario.—Una cirrosis juvenil retotelial con gran hiperglobulinemia con acentuada insuficiencia hepática e ictericia e intenso cuadro hepato-esplenomegálico, de cuatro años de fecha, es tratado con terramicina. La mejoría clínica es impresionante así como de los datos bioquímicos. La esplenomegalia se ha reducido de modo notable.

Aparte de los reseñados cinco casos, hemos tratado sin resultado dos de cirrosis de Laennec, uno de cirrosis colangítica y otro de cirrosis post-hepatitis (MARCHAND-MALLORY).

* * *

El indudable éxito del tratamiento por la terramicina de los casos referidos de diversos tipos de cirrosis se prueba no solamente en la evolución clínica, sino también en la marcha que hemos detallado de los signos bioquímicos de la enfermedad. Nuestra impresión es que la cirrosis de Laennec no mejora sensiblemente con este tratamiento; sin embargo, le consideramos indicado cuando aparezcan fenómenos febriles y a título de coadyuvante a la dieta de protección hepática en los restantes. Este resultado requiere una explicación de su mecanismo.

Nosotros empezamos a hacerle, de un lado, por nuestro concepto del papel jugado por la infección en la cirrosis, y de otro, por el resultado evidente que hemos obtenido en el tratamiento de la hepatitis epidémica si se instituye precozmente, resultado que diversos autores han observado también con la aureomicina (SHAFER, FARQUAR, STOKES y SBOROW⁴, RISSSEL⁵, GRAEF⁶, REGNIERS, DEMEULENEARE y WIESSE⁷) o preferentemente con la terramicina (COLBERT, BUNGARDS y KNOWLTON⁸), etc.

Una mejor base de comprensión han supuesto las experiencias de GYÖRGYI, STOKES, GOLDBLATT y POPPER⁹, publicadas cuando ya habíamos tratado nuestros primeros casos. Los autores demostraron una acción inhibitoria principalmente de la aureomicina, y en menor grado de la terramicina, sobre la necrosis hepática rápida que se produce por la dieta de levadura y en la cirrosis lenta por dieta oligoproteica; simultáneamente se activa el crecimiento de los animales afectados por la dieta. JIMÉNEZ DÍAZ y VIVANCO han estudiado, trabajo que se publica aparte, el efecto protector de la aureomicina y terramicina sobre lotes de ratas adultas sometidas a la dieta oligoproteica y alipotrópica, tanto sobre su nutrición como sobre la esteatosis hepática y la cirrosis. En las ratas control que no reciben la adición del antibiótico se produce un descenso acentuado del peso; éste, en cambio, no se dió en las que tomaron aureomicina, inhibiéndose en menor grado por la terramicina.

El desarrollo de la cirrosis se atenúa sin duda por ambos; la esteatosis es menos intensa, y aunque aparecen también alteraciones cirróticas, lo hacen en menor grado; sin embargo, en algún caso la cirrosis puede ser tan intensa como en los controles.

Posteriormente, GYÖRGYI¹⁰ ha comunicado cómo a la larga se desarrolla en las ratas de la colonia una resistencia a los antibióticos y el efecto protector se atenúa progresivamente hasta hacerse nulo, lo cual podría ser interpretado como consecuencia del desarrollo de una flora entérica terra o aureomicin-resistente. La acción no es similar a la de la metionina, puesto que es pasajera, y todo parece indicar que se hace a través de su influencia sobre la flora intestinal, lo cual plantearía a su vez el papel que estas bacterias puedan jugar en la producción de la cirrosis. Cabría pensar que una disbacteriosis a través de un aumento de formación de tóxicos acentuara la lesión del hígado; entre éstos cabría sobre todo recurrir al proceso de formación de la histamina, estudiado por nosotros¹¹, como una resultante del equilibrio entre una flora histaminógena y otra histaminolítica. En esa serie de estudios hemos podido ver cómo la terramicina suprime la histamina de las heces, y por otra parte se sabe cómo con la histamina se han irrogado lesiones hepáticas que pueden evolucionar hacia la cirrosis.

No obstante, cabe también otra explicación; con las dietas pobres las bacterias intestinales pueden, a través de la porta, infectar el hígado y el bazo e incluso la sangre. ASENJO y cols.¹² han visto que en dietas privadas de pteroilglutámico se producen áreas necróticas en estas vísceras, donde se pueden cultivar gérmenes entéricos; algo similar a lo que ocurre con el síndrome experimental post-irradiación. Quizá la autoinfección enterógena; sea un factor decisivo en el desarrollo de la cirrosis, quizá se trate de una disminución en la formación de tóxicos intestinales, y por uno u otro camino halle su explicación el efecto de la terramicina y aureomicina sobre la cirrosis experimental y clínica. Lo esencial por el momento es su evidente valor terapéutico en lo referente a la clínica, y en el sentido conceptual, las reflexiones que suscita sobre la patogénesis de la enfermedad.

RESUMEN.

Se comunican los resultados impresionantes obtenidos en el tratamiento de algunos enfermos de cirrosis hepática con terramicina, demostrándose su acción sobre los síntomas clínicos y las modificaciones bioquímicas del plasma, función hepática, etc. En relación con resultados experimentales que se comunicarán aparte, se adopta el punto de vista de que este efecto se hace a través de la modificación irrogada en la flora intestinal; ésta sea a través de

la autoinfección o de la elaboración de tóxicos juega seguramente un papel fundamental en la producción y mantenimiento de la cirrosis hepática.

BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ.—Com. al Congr. de la cirrosis hepática. Ginebra, 1927.
2. ROESSLE.—En el Hdb. d. Patholog. Anat. Henke-Lubarsch.
3. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones sobre las enfermedades del hígado. Madrid, 1948.
4. SHAFER, FARQUAR, STOKES y SBOROW.—Am. J. Med. Sci., 220-1, 19, 1950.
5. RISSEL.—Helv. Med. Act., 17, 404, 1950.
6. GRAEFF.—Münch. Med. Wschr., 76, 986, 1951.
7. REONIER, DEMEULENARE y WIESSE.—Sem. Hop., 28, 553, 1952.
8. COLBERT, BUNGARDS y KNOWLTON.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 79, 339, 1952.
9. GYÖRGYI, STOKES, GOLDBLATT y POPPER.—J. Exp. Med., 93, 513, 1951.
10. GYÖRGYI.—Die Medizinische, 1, 515, 1952.
11. ARJONA, JIMÉNEZ DÍAZ, PERIANES, LORENTE y AGUIRRE.—Rev. Clin. Esp., 43, 156, 1951.
12. ASENJO, QUINTANA y POMALES LEBRÓN.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 79, 561, 1952.
13. JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 47, 143, 1952.

SUMMARY

A report is given of the theatrical results brought about by terramycin in the treatment of some patients with cirrhosis of the liver; the drug is proved to have an action on clinical symptomatology, biochemical changes in plasma, liver function, etc. With reference to experimental results, which will be reported in a subsequent paper, the view is held that such an effect takes place through the changes which occur in the intestinal flora. This probably plays a fundamental role in the induction and maintenance of cirrhosis of the liver, either through auto-infection or through production of poisons.

ZUSAMMENFASSUNG

Man berichtet über die eindrucksvollen Ergebnisse, die man bei Behandlung einiger Patienten mit Leberzirrhose mit Terramycin erzielte; bewiesen wird die Einwirkung auf die klinischen Symptome, auf biochemischen Plasmapveränderungen, die Leberfunktion usw. Im Zusammenhang mit experimentellen Ergebnissen, die besonders veröffentlicht werden, vertritt man den Standpunkt, dass die Wirkung dadurch zustandekommt, dass eine Modifikation in der Darmflora erzeugt wird. Diese spielt sicherlich eine grundlegende Rolle bei Zustandekommen und Weiterentwicklung der Leberzirrhose, sei es auf dem Wege der Autoinfektion oder der Verarbeitung von toxischen Stoffen.

RÉSUMÉ

On communique les résultats impressionnants obtenus dans le traitement de certains malades de cirrhose hépatique avec terramycin.

ne, en démontrant son effet sur les symptômes cliniques et les modifications biochimiques du plasma, fonction hépatique, etc. Vis à vis des résultats expérimentaux, qui seront communiqués, on considère que cet effet se produit à travers la modification causée dans la flore intestinale; celle-ci, soit à travers l'auto-infection soit à travers l'élaboration de toxiques, joue certainement un rôle fondamental dans la production de la cirrhose hépatique.

LA REACCIÓN DE LA ANTRONA EN LA DETERMINACIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

F. GRANDE, A. UTRERA y J. C. DE OYA.

Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid. Director:
Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

La casi totalidad de los métodos empleados habitualmente para la determinación de la glucosa en los líquidos biológicos se basan en el poder reductor de este glicido. Por ello, dichos métodos pueden dar valores anormalmente elevados al computar como glucosa otras sustancias reductoras que suelen acompañar a ésta.

Aunque muchos de los métodos empleados en la actualidad evitan este inconveniente merced al uso de desproteinizantes adecuados, es interesante en ciertos casos disponer de un método exacto que permita la determinación de los hidrocarbonados sin depender del poder reductor de los mismos.

La reacción de los hidratos de carbono con la antrona, descrita recientemente por DREYWOOD, ofrece en este sentido un gran interés, ya que se trata de una reacción extremadamente sensible y específica que puede ser aplicada a todos los hidratos de carbono, sean o no reductores, y permite la valoración de los poliglicidos sin necesidad de recurrir a la previa hidrólisis de los mismos. Estos y otros motivos han dado lugar a que en la literatura de los últimos años se hayan publicado algunos trabajos relacionados con la aplicación de esta reacción a la determinación de los hidratos de carbono en distintos productos biológicos. Entre estos trabajos debemos mencionar los de MORRIS (1948), SEIFTER y cols. (1950) y ZIPF y WALDO (1952).

Nuestro interés por el método de la antrona se desarrolló inicialmente al buscar un procedimiento para la determinación del glucógeno en pequeñas muestras de tejidos y en condiciones en las que los métodos habitualmente em-

pleados no daban resultados bastante satisfactorios.

Al estudiar la aplicación del método de la antrona a nuestro problema tuvimos ocasión de realizar algunas observaciones acerca de la reacción de esta sustancia con los hidratos de carbono, que creemos puedan ser de interés para quienes se preocupen por estas cuestiones, y que damos a conocer en el presente trabajo.

DESCRIPCIÓN DE LOS EXPERIMENTOS.

Métodos.—La antrona utilizada en nuestros experimentos fué preparada a partir de antraquinona, siguiendo el método descrito en *Organic Synthesis* (vol. 1, página 60). Las primeras muestras fueron preparadas en el Instituto Iby por los señores BUEREN y GALLEGO, cuya colaboración agradecemos; las demás, fueron preparadas en nuestro laboratorio.

La solución de antrona se preparó, según ZIPF y WALDO, disolviendo 0,2 gr. del producto puro en la mezcla fría de 5 c. c. de agua y 95 c. c. de sulfúrico concentrado. El sulfúrico debe ser purísimo, habiendo obtenido resultados satisfactorios con el de la marca Probus, calidad para análisis. La solución de antrona se preparó nueva cada día aunque puede conservarse cuatro o cinco días sin que se modifiquen los resultados. Las muestras de hidrato de carbono utilizadas fueron en todos los casos de marcas conocidas y de calidad "purísima" o para análisis. En todos los casos las muestras fueron desecadas cuidadosamente, en vacío, sobre sulfúrico, antes de preparar las soluciones correspondientes. Estas se hicieron en general a partir de una solución madre conservada en la nevera, de la que por dilución se preparaba cada día la solución a utilizar.

Debe tenerse gran cuidado en el secado del material de vidrio, que no debe hacerse nunca con papel de filtro o paños. Todo el material utilizado por nosotros fué secado a la estufa después del lavado habitual.

Como aparatos de medida utilizamos el colorímetro fotoeléctrico de Evelyn y el espectrofotómetro de Coleman.

RESULTADOS.

A continuación exponemos los resultados de nuestras observaciones, que agrupamos en una serie de capítulos de acuerdo con los distintos problemas examinados.

a) Influencia del calentamiento.

La reacción de la antrona requiere para su producción la elevación de la temperatura de la mezcla durante algún tiempo. Generalmente se admite que el calor producido al mezclar la solución sulfúrica de antrona con la solución acuosa que se analiza, basta para hacer marchar la reacción. Sin embargo, algunos autores opinan que el desarrollo de calor puede no ser bastante uniforme, lo que puede influir sobre la intensidad del color de la reacción.

Estudiamos el desarrollo de calor en las condiciones de nuestras determinaciones introduciendo directamente un termómetro en el tubo del colorímetro en donde se mezclaban 3 c. c. de la solución a analizar con 6 c. c. de solución sulfúrica de antrona. El desarrollo de calor en el