

Se puede juzgar el grado de estenosis por medio de bujías calibradas y la retención, por la cantidad de secreciones que a través de ella se aspiran. Proceden estas estenosis de la cicatrización y consiguiente retracción de anti-guas ulceraciones, como a veces se ha podido comprobar por sucesivas bron-coscopias.

Otras veces se trata de engrosamientos de la mucosa y que suelen regre-sar. Se trata entonces de las estenosis inflamatorias.

3.º Tuberculomas: Son engrosamientos localizados de la mucosa y cuya naturaleza tan sólo por la biopsia se puede precisar. No están ulceradas. Su regresión espontánea o después de electrocoagulación es frecuente.

4.º Adenopatías tuberculosas y lesiones traqueobronquiales de vecindad: Tal lesión se suele encontrar en individuos afectos de primo infección. Se trata unas veces de un abultamiento de la pared externa de los bronquios o laterales de la tráquea, que hacen prominencia en la luz bronquial.

De dicho abultamiento a la fistula existen todas las gradaciones. Se ha podido estudiar por medio de series broncoscópicas en un mismo sujeto, cómo la cúspide de dicho abombamiento se iba enrojeciendo; cómo en ella se aprecia un punto equimótico, que se esfacelaba, y que se apreciaba después la salida de caseun trabado que al apretar con el pico del broncoscopio, salía remedan-do la salida de la pasta dentrífica, y cómo después se formaban gruesos gran- ulomas, que pueden obstruir la luz bronquial. Por último podemos encontrar:

5.º Bronquitis difusas de acompañamiento localizadas desde un sector bronquial y que a veces se continúan por la pared traqueal.

Este es, a grandes rasgos, el aspecto endoscópico de la tuberculosis tra- queobronquial.

5-5-1951

## EXPERIENCIAS CLÍNICAS DE UN NUEVO DERIVADO DEL PAS

Prof. Dr. M. Soriano y Dres. M. González Ribas y P. Casanovas

A partir del descubrimiento del ácido para-amino-salicílico PAS, por LEH- MANN en 1944, como bacteriostático del bacilo de Koch, se iniciaron en varios países los estudios pertinentes para la obtención industrial de este medicamento, al objeto de poderlo utilizar extensamente en clínica y com- probar sus efectos, hoy indiscutibles.

Era natural, después de esto, que en los laboratorios de investigación se trabajara intensamente en dos problemas derivados de aquel descubrimiento fundamental: uno, determinar concretamente cuál era la entidad farmacoló- gica PAS; en otras palabras, determinar cuáles eran las alteraciones que experimentaba este producto en cuanto a su poder bacteriostático para el B. K. al introducir modificaciones, ya sea en su estructura, ya en sus diferentes grupos funcionales, y otro procurar por todos los medios llegar a alcanzar el

“desiderátum” que fuera para la tuberculosis, lo que los antibióticos son para otras enfermedades infecciosas.

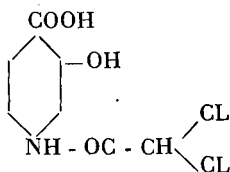
Extensa es la bibliografía sobre este particular, y refiriéndonos concretamente al primer problema, podremos indicar a modo de resumen, que como consecuencia de los ensayos bacteriológicos “in vitro” llevados a cabo en varios centros de investigación extranjeros, pronto se llegó a la conclusión de que la acción bacteriostática del PAS para el B. K. es una propiedad específica derivada de su estructura molecular excepcional.

Es excepcional porque la posición en 4 del grupo amino en relación con el CH en 2 y el carboxilo en 1, obliga a rodeos costosos al realizar su síntesis, siendo el ácido paraamino-salicílico PAS, de los cuatro isómeros existentes, el que posee una estructura que podríamos denominar “más antinatural”. La más pequeña modificación, ya sea en su estructura molecular, ya sea en los grupos funcionales, lleva aparejada, si no la pérdida, sí la reducción en gran escala de la acción bacteriostática frente al B. K.

Abandonada esta cuestión por considerarse problema ya agotado, se fué trabajando siguiendo las más variadas directrices, llegándose siempre a la misma conclusión, o sea de que mientras no surgiera algún hecho experimental nuevo, no sería posible progresar más. Así aparecen descritos en la reciente bibliografía química más de 100 derivados emparentados directamente con el PAS, los cuales han sido ensayados frente al B. K., y salvo contadas excepciones, su índice tuberculostático es inferior al del PAS, y en los casos en que este índice es elevado, se trata de productos inutilizables clínicamente por consideraciones de tipo farmacológico.

A pesar de todo ello, el ataque del segundo problema enunciado por nosotros al principio, continuó, no tardando en encontrarse un hecho experimental que da luz sobre esta cuestión.

En un reciente trabajo de HIRT y HURNI, después de una meticulosa revisión, acompañada de un extenso trabajo experimental, llegaron a la conclusión de que la acción tuberculostática de múltiples derivados hidrolizables del PAS, era una función de la mayor o menor facilidad con que aquellos derivados se hidrolizaban en el organismo, y en consecuencia, aquella acción bacteriostática dependía exclusivamente de la cantidad de PAS puesto en libertad, sea en el organismo, sea en el cuerpo del bacilo.

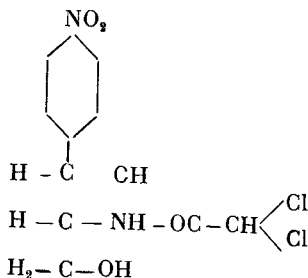


Partiendo de esta hipótesis, ROMEO preparó una serie de derivados del PAS, acilados en el grupo amino, los cuales presentaban diferentes velocidades de hidrólisis, y ensayó “in vitro” la acción bacteriostática de varios deri-

vados del PAS, cloro-acilados en el grupo amino, llegando a la conclusión de que frente al B. C. C. el derivado dicloro-acetílico era unas 17 veces más activo que el PAS, y frente al B. K. cepa H<sup>37</sup>, el derivado tricloro acetílico, dos veces más activo.

De estos derivados, uno ofrece particular interés, el *Dicloro-Acetil PAS*, que contiene el radical dicloro-acetilo unido a un Nitrógeno amínico.

La estructura molecular de este compuesto, considerada objetivamente, presenta una evidente concomitancia con el cloramfenicol,



el cual, como han demostrado varios investigadores, posee una apreciable acción tuberculostática, y en su molécula, existe también el radical dicloro-acetilo unido a un nitrógeno amínico.

Por otra parte, la base que se obtiene por saponificación del cloramfenicol, (o sea, eliminando de este compuesto el radical dicloro-acetilo), sólo conserva un 1,8 por 100 de la actividad bacteriostática del compuesto primitivo, lo cual induce a pensar, que el grupo dicloro-acetilo desempeña un importante papel en el ignoto mecanismo de la bacteriostasia, no siendo activo por sí mismo, pero sí modificando intensamente las propiedades de la base a que se une, en una forma que podríamos comparar a la que originó el radical acetilo al transformar el ácido salicílico en Aspirina, medicamento que produce efectos muy superiores a los que produciría el ácido salicílico, que puede originarse por hidrólisis de una dosis de Aspirina.

Estos hechos, sugieren las posibilidades terapéuticas de un medicamento, cuya molécula está formada por el radical dicloro-acetilo unido al nitrógeno amínico de la molécula del PAS.

Con estos hechos experimentales a la vista, iniciamos en el Laboratorio de investigación de Productos Pyre, los estudios necesarios para conseguir la síntesis industrial del Dicloro-Acetil PAS, obteniendo un producto con la pureza suficiente para iniciar los ensayos, farmacológicos y clínicos, necesarios para determinar la actividad de este nuevo compuesto frente a los más variados tipos de tuberculosis.

Los ensayos clínicos han sido realizados en 17 enfermos, entre 12 y 42 años, 8 hombres y 9 mujeres.

Ha sido *administrado* en comprimidos de 0,25 gramos, por vía oral y a la *dosis* diaria de 1 a 3 gramos, considerada como óptima la de 1 gramo, o

sea 4 comprimidos. Algunas veces, al principio, fué ensayada la de 8 comprimidos y hasta la de 12, siendo éstas las que desencadenaron con gran frecuencia los trastornos e intolerancia que a continuación detallaremos. La frecuencia de administración de las dosis fragmentarias ha sido cada 2 horas.

Los trastornos por *intolerancia* han aparecido en general, aparte del factor sugestivo existente entre los enfermos hospitalarios, en los ensayos de tomas de 8 y de 12 comprimidos, especialmente en las tomas alejadas de la ingestión de alimentos.

La dosis de 4 comprimidos ha dado lugar a intolerancia con menos frecuencia, en cuyo caso la aparición ha sido más retardada y ha desaparecido con la suspensión del medicamento y, en general, no ha reaparecido al emprender el tratamiento nuevamente.

Los *trastornos tóxicos* registrados son de distinto orden: *nerviosos*, con cefalea y somnolencia, *algias localizadas* en las plantas de los pies que progresan extendiéndose en ambas piernas hasta las rodillas y que aumentan a la presión, con dolorimiento en los muslos, que el enfermo refiere como un dolor profundo gravativo, que no aumenta a la presión. *Digestivos*, con anorexia, pirosis, molestia en epigastrio con pesadez y estado nauseoso, como gastralgia y deposiciones diarreicas con borborismos y sensación dolorosa de tipo cólico. *Urinarios*, con aparición de escasos leucocitos y aumento de urobilina. De *piel*, con urticaria muy marcada, en uno de los casos, que se extendió a todo el organismo, persistiendo varios días. *Térmicos*, en algún caso, con elevación febril que cedió en el abandono del tratamiento.

La observación clínica de los casos tratados ha facilitado los datos exploratorios cuya relación proporcional de características exponemos:

La *baciloscopia* positiva no sufrió modificación en 10 y se ha negativizado en 5. Solamente ha sido y persistido negativa en 2.

El *peso*, ha aumentado en la mitad de los casos, sólo habiéndose sostenido en 2 y disminuído en el resto.

El *estado general*, solamente ha mejorado en un caso manteniéndose en el que estaban, o empeorando, en los demás. La *fiebre* se ha mantenido en el estado de antes del tratamiento en casi todos los casos, mejorando solamente en 3 y empeorando en 1.

En la *orina*, no se registraron trastornos dignos de tener en cuenta.

En el examen de *sangre* no se aprecian modificaciones en las cifras de urea, bilirrubina, etc. El *síndrome morfológico* se ha mantenido normal en la mayoría habiéndose producido o sostenido una hiperglobulia en el resto, siempre con un valor globular normal. La cifra leucocitaria se ha mantenido invariable en la normal en 14 casos, aumentando en el resto, no habiéndose observado en ningún caso una leucopenia provocada por el medicamento. En casi la mitad de casos la fórmula leucocitaria mejoró con carácter defensivo, manteniéndose invariable en la normal o deficitaria en el resto. El *síndrome sumoral* ha sufrido variaciones apreciables en distinta forma en las varias pruebas, tal como exponemos a continuación. La C. S. G. ha mejorado en

la mitad de casos, a veces considerablemente, empeorando en el resto. Se ha apreciado un aumento proteico en exceso en 5 casos, una disminución favorable en 4, y un mantenimiento excesivo en 3; el resto se ha sostenido en la normalidad. El cociente serinas/globulinas ha mejorado del déficit de serinas en la mitad de los casos, habiendo empeorado en 3 y manteniendo el cociente normal en el resto. Las gelificaciones se han mantenido positivas en la mayoría de casos, mejorando sólo en 3 y empeorando en igual número. La reacción de Weltmann ha mejorado casi en la mitad de casos manteniéndose en cifras bajas en el resto. La reacción de Takata se ha mantenido positiva en 3 casos siendo negativa en los demás. La reacción de Cadmio sólo positiva en un caso y la de Colesterol en 4, no variando por la acción del medicamento.

La *radiología* no ha permitido observaciones convincentes, pues en ninguno de los pacientes se manifestó una mejoría no explicable con los medios logrados hasta la fecha o equiparable en sus resultados. En los únicos casos en que pudo influir fué en los procesos eminentemente exudativos, pero nunca regresaron con mayor rapidez que con la acción de los antibióticos admitidos hoy día como eficientes.

12-5-1951

## LOS FRACASOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA GASTRODUODENAL

Dr. J. Sala Roig

**E**L tratamiento ulceroso a base de la terapéutica tópica local auxiliada con el uso de alcalinos, antiespasmódicos y una dieta más o menos rigurosa, está condenado fatalmente al fracaso, sino de un modo inmediato, por lo menos a largo plazo y en más del 75 por 100 de casos.

La terapéutica preventiva de los nuevos brotes ulcerosos tampoco puede conseguirse con medidas locales, sino que debe basarse en la modificación de la reactividad orgánica general, y especialmente neurovegetativa de tales enfermos. Hasta la actualidad la correcta utilización de las proteovacunas es lo que nos da dado mejores resultados. Con ellas conseguimos en más del 70 por 100 de los casos un resultado prácticamente equivalente a la curación, mantenido persistentemente después de 3 años o más, y permitiendo, excepto durante las épocas de la cura, una vida prácticamente normal en todos sus aspectos, el dietético inclusive.

En algunos casos el fracaso terapéutico escapa todavía a nuestra comprensión. No obstante, en algunos la observación de las condiciones de la lesión o del enfermo permite vislumbrar las causas del fracaso.

Así queremos ocuparnos sólo de las condiciones puramente locales de la lesión. Desde este punto de vista, hemos observado que la dificultad en con-