

AVANCES EN MEDICINA INTERNA

Prof. HENRY COHEN

Catedrático de Patología Médica de la Universidad y Médico Jefe de la Real enfermería de Liverpool

«Los grandes ejércitos dejan en su senda años de escasez.»

(De los adagios de LAO TZÉ).

«Cada solución a un problema plantea en si un nuevo problema.»

GOETHE.

EL año que acaba de terminar puede ser considerado como uno de los más trascendentes en los anales de la historia de nuestra Medicina, puesto que ha dado a luz un experimento en medicina social de trascendencia nacional que, de tener éxito, deberá ser tenido como el mayor progreso de la medicina de nuestros tiempos.

Por lo demás, el pasado año no ha presenciado descubrimientos inusitados en el campo de las ciencias médicas comparables, p. ej., con el de la penicilina. Muchos conocimientos anteriores han sido consolidados y complementados; se han desarrollado técnicas nuevas; ciertas orientaciones han sido modificadas y los temas de mayor interés han variado. Se han descrito métodos para incrementar la actividad de la penicilina; se han obtenido nuevos antibióticos eficaces contra gérmenes resistentes a la penicilina; se han descrito agentes quimioterápicos que son esperanzadores para el tratamiento de la tuberculosis; los resultados de las investigaciones dirigidas efectuadas en el periodo bélico se han aplicado con éxito a los problemas médicos de tiempo de paz; la cirugía, especialmente la cardiovascular, ha sido más atrevida y más segura; los fármacos antitireotóxicos y antihistamínicos han consolidado su posición en terapéutica; y la acción recíproca entre el cuerpo y la mente así como las derivaciones sociales y económicas de la enfermedad son realidades más ampliamente reconocidas. Nuestra revisión se circunscribe a algunos de los temas de entre los que forman las avanzadas de los nuevos conocimientos médicos, especialmente en el terreno de la terapéutica.

Penicilina

El hecho de que muchos trabajos recientes hayan recalcado algunos de los defectos de la penicilina es un fenómeno natural y no le resta su inestimable valor. Las reacciones tóxicas continúan siendo muy poco frecuentes, si bien se van citando reacciones de tipo alérgico tales como urticaria, dermatitis, fiebre, e incluso neuritis, las cuales probablemente son debidas a impurezas. Por otra parte ciertos trabajos experimentales parecen indicar que la penicilina en sus formas puras cristalinas es menos activa que sus preparados menos purificados sobre las infecciones estreptocócicas y neumocócicas experimentales.

Los dos problemas principales que presenta la terapéutica penicilínica son: (1) la rápida excreción del fármaco, que requiere inyecciones frecuentes (cada cuatro horas) para mantener una concentración adecuada en sangre, y (2) la posibilidad de producción de razas penicilinoresistentes.

La deficiente absorción de la penicilina dada por vía oral habiase creído debida a su destrucción por el ácido clorhídrico gástrico y por las bacterias

productoras de penicilinas de las partes bajas del intestino, pero McDERMOTT y col. (1946) demostraron que la aclorhidria no mejoraba la absorción de la penicilina por el estómago. STEWART y MAY (1947) recalcaron que la absorción se efectuaba principalmente en el duodeno. Observaron que podían alcanzarse penicilemias convenientes con tal de administrar dosis orales de cinco a diez veces mayores que las usadas por vía parenteral. Es conveniente administrarla en un poco de solución de glucosa al 5 ó 10 por 100, que enmascara su sabor amargo, media hora antes del desayuno o cuatro horas después de las comidas, y de ser necesario, para asegurar un pH gástrico no inferior a 3,0, puede administrarse bicarbonato o citrato sódicos. Existen de todos modos marcadas diferencias individuales en la absorción de penicilina, las cuales no se hallan explicadas todavía.

Para intentar contrarrestar la rápida excreción de la penicilina se han seguido dos caminos. En primer lugar, se ha probado retrasar su absorción creando un depósito del que sea absorbida lentamente; las soluciones en aceite de cacahuete y cera de abeja usadas con tal fin han merecido aprobación oficial, pero no se han popularizado por ser muchas veces difíciles de inyectar, por producir molestias locales y por ser de eficacia dudosa. Las medidas más prometedoras son las que se encaminan a retrasar la excreción de la penicilina. La experimentación demuestra que 20 por 100 del fármaco se filtra a través de los glomerulos y que 80 por 100 del filtraje es tubular, por consiguiente el problema es esencialmente el de limitar la excreción por los túbulos.

Dos sustancias utilizadas con tal fin, el diodrast y el ácido p-aminohipúrico, que son de excreción tubular y pueden limitar las posibilidades de filtraje de la penicilina al ser dadas en cantidad suficiente, han resultado no utilizables en la práctica. Pero recientemente se ha descrito un tercer fármaco, la caronamida (4'-carboxifenilmetanosulfonamida), que parece bloquear el sistema enzimático específico de transporte que lleva a cabo el paso de la penicilina a través del epitelio tubular. Dada por vía oral en dosis de 2 a 3 g. cada cuatro horas, se absorbe rápidamente y no interfiere con la determinación de penicilina en sangre ni tiene acción antagonista para con las sulfamidas dadas en dosis normales. Cualquiera que sea la vía de administración de la penicilina, el uso simultáneo de caronamida eleva la penicilinemia de dos a siete veces. La caronamida no tiene acción bacteriostática per se. Has ahora hay pocos trabajos sobre su eficacia terapéutica, pero el de LOEWE y col. (1947) anunciaba resultados favorables en sus 9 casos de endocarditis subaguda bacteriana tratados conjuntamente con caronamida y penicilina. El hecho de que en ocho de esos pacientes apareciera albuminuria, con algunos hematurias microscópicas, pero sin lesión renal permanente, debe hacernos tener en cuenta un posible peligro de nefritis.

En el problema del desarrollo de razas bacterianas penicilinoresistentes hay dos aspectos que merecen ser mencionados. En primer lugar, la posibilidad de que los gérmenes sensibles pasen a ser resistentes, por mutación, y en segundo lugar, el que al eliminar los gérmenes sensibles a la penicilina, quede el campo libre para los gérmenes no sensibles de la misma u otra raza. A los estafilococos se les puede voiver resistentes con facilidad in vitro, pero pierden rápidamente esa resistencia al inyectarlos a los animales de experimentación. Pero algunos trabajos experimentales señalan la posibilidad de desarrollo de resistencia por el pase repetido de ciertas razas por el animal, aunque se trata de un proceso muy lento (MILLER y BONHOFF, 1945). El trabajo de BARBER (1947) produjo revuelo y preocupación al anunciar que de 200 cepas de estafilococos (90 procedentes de lesiones infectadas) que fueron estudiadas en 1946, el 12,5 por 100 eran resistentes a 10 unidades de penicilina en la placa de agar cortado; en 1947, el 38 por 100 de las razas estudiadas (todas procedentes de lesiones infectadas) resultan ser resistentes, de lo que se concluyó que posiblemente se estaba generalizando una raza con resistencia natural a la penicilina. Pero en

rigor, los dos grupos no eran estrictamente comparables. En el lote de 1947, de las 38 razas resistentes, 28 procedían de enfermos que habían sido tratados con anterioridad con dosis grandes de penicilina. Se necesita una más amplia experimentación antes de sentar conclusiones, y debieran incluirse en las series casos estudiados al principio de la infección, antes de la aplicación de ningún antibiótico. En todo caso hay que enfrentarse con el peligro de que se extiendan las razas resistentes al eliminar a las demás por el tratamiento, como ocurre análogamente en otras infecciones (p. ej. protozoarios arsenorresistentes y gonococos sulfapiridinorresistentes). Para contrarrestarlo, hay que (1) dar dosis iniciales suficientes para destruir tanto las razas algo resistentes como las sensibles, no permitiendo así que las primeras se vayan multiplicando; (2) hacer un tratamiento combinado de antibióticos y sulfamidas; y (3) no hacer tratamientos con antibióticos si no están claramente indicados, especialmente en tratamientos largos.

Penicilina y sífilis. — «La Historia quizá no se repite, pero sí se repiten las situaciones históricas». La penicilina no es, como no lo fué el salvarsan, una «therapia sterilisans magna». Se han expresado opiniones muy variadas sobre la eficacia de los tratamientos dispensariales con penicilina dada a muy grandes dosis dadas una o dos veces al día. La mayoría de trabajos registran un número considerable de fracasos, p. ej., las cifras dadas por el Ejército Británico señalan que doce meses después de haber administrado 2,4 millones de U. de penicilina había un 14 por 100 de fracasos terapéuticos en los casos primarios seronegativos, 13 por 100 en los casos primarios seropositivos, y 17,5 por 100 en los secundarios. La mayoría de reactivaciones en la sífilis reciente ocurren durante el semestre posterior a la terminación del tratamiento, por lo tanto, y a semejanza con los tratamientos arsenicales y bismúuticos, es recomendable dar una segunda serie de penicilina al cabo de tres meses. Respecto a su eficacia en evitar la aparición de las manifestaciones tardías de la sífilis, es desde luego todavía demasiado pronto para declararse en ningún sentido.

La penicilina se ha mostrado muy eficaz en la profilaxia de la lúes congénita. Según SPEISER y col. (1947) las mujeres sífilíticas tratadas durante el embarazo, incluso cuando el tratamiento se inició tardíamente y aunque la madre no es siempre curada, dan a luz un niño sano en el 95 por 100 de los casos. También son excelentes los resultados en la lúes congénita en el lactante. En la sífilis cardiovascular los efectos no son tan brillantes y la posibilidad de reacciones de Herxheimer no es de desdeñar. Aunque algunos autores (MARTIN, 1948) consideran a la penicilina dada sola como suficiente en el tratamiento de la mayoría de tipos de neurosífilis, incluso la parálisis general, otros (WORTER-DROUGHT, 1947; LESCHER y RICHARDS, 1947) recomiendan en esta y otras formas de la sífilis el tratamiento combinado de la penicilina con arsénico y bismuto; siendo la piretoterapia (p. ej. impaludización) ayuda valiosa en los casos de parálisis general, tabes y de atrofia primaria del nervio óptico. El tratamiento por vía intratecal no reporta ninguna ventaja en la sífilis, acarreando por otra parte todos los riesgos y molestias de una irritación meníngea marcada.

Penicilina y sulfatiazol en la tifoidea y en la bruceosis. — Siguiendo el camino insinuado por los trabajos experimentales de BIGGER respecto a la acción sinérgica de la penicilina y el sulfatiazol sobre los bacilos del grupo tífico, McSWIENEY (1946) observó mejoras espectaculares en 6 casos de fiebre tifoidea tratados con 10 millones de U. de penicilina y 34 gm. de sulfatiazol en el lapso de cuatro días y repitiendo el tratamiento al cabo de dos días de intervalo. Los tratamientos se empezaron entre el décimo día y la tercera semana. Otros trabajos posteriores, entre ellos el de PARSONS (1948) basado en observaciones recogidas en muchos hospitales del Oriente Medio, y el de BEVAN y col. (1948) que trataron a 39 pacientes del brote epidémico de Aberystwyth, no confirmaron las observaciones optimistas anteriores, considerándose actualmente objetable la apli-

cación sistemática de tal tratamiento. También se han publicado trabajos valorizando la terapéutica sinérgica penicilina-sulfatiazol en la fiebre de Malta, pero tales trabajos no son muy convincentes.

Fármacos contra la tuberculosis

Es lógico que una enfermedad tan mortífera como la tuberculosis atraiga al estudio sobre su posible tratamiento específico, los fármacos descritos se agrupan en tres grupos (HART, 1946):

(1) *Substancias sintéticas sin similares naturales conocidos.* — Este grupo comprende los derivados de la 4,4'-diaminodifenilsulfona, las corrientemente llamadas sulfonas; las más conocidas son el «promin» (o «promanida»), la «diasona», y el «promizol». De ellas puede afirmarse que aunque ejerzan cierto efecto terapéutico en animales infectados experimentalmente con bacilos tuberculosos humanos, los resultados del tratamiento en el hombre son poco satisfactorios. Sin embargo es de notar el que den resultados muy esperanzadores en la lepra. (FAGET y col., 1946).

(2) *Derivados sintéticos de substancias naturales.* — La observación de que los ácidos benzoico y salicílico aumentan el consumo de oxígeno por parte de las suspensiones lavadas de bacilos tuberculosos llevó a estudiar compuestos afines a aquellos en la esperanza de que interfirieran en los procesos oxidativos normales del bacilo, en sus dominaciones o en sus sistemas enzimáticos. Con ese fin introdujo LEHMANN (1946, 1948) el ácido p-aminosalicílico (PAS). FELDMAN y col. 1947 a) observaron, al contrario que otros investigadores, que el fármaco era bien tolerado por el cobayo durante largos periodos de tratamiento continuo, y que a pesar de que sus concentraciones en sangre eran bajas había pruebas concluyentes de su influencia favorable en el curso de la tuberculosis del cobaya. La escasez del producto y las altas dosis necesarias han limitado la experimentación clínica, pero dos trabajos ingleses (DEMPSEY y LOGG, 1947; ERDEI, 1948) parecen indicar que el PAS pueda quizá convertirse en un auxiliar valioso de los tratamientos actuales y que debido a las altas concentraciones que alcanza en orina pueda producir efectos mayormente beneficiosos en la tuberculosis de vías urinarias. Entre sus efectos tóxicos se citan los vómitos y diarrea, aunque parece se dan raramente. El fármaco se da por vía oral en dosis de 14 gm. para el adulto, dividido en cuatro a seis tomas. Se absorbe y excreta rápidamente. Debe mantenerse una concentración en sangre de 3 a 6 mg. por c.c. y el tratamiento debe prolongarse por varios meses. LEHMANN (1948) no ha observado aparición de resistencia bacteriana consecutiva a su administración prolongada; considera a la V.S.G. como el indicador más seguro y fino de la efectividad del tratamiento. DEMPSEY (1948) da dosis diarias de 20 a 30 gm., y observa resultados satisfactorios con el uso del PAS por vía intrapleural en el empiema tuberculoso sin fistula broncopleural.

(3) *Substancias de origen biológico,* en especial el antibiótico estreptomina, aislado por WAKSMAN en 1944, quien observó su acción sobre el bacilo tuberculoso.

Estreptomina

En tuberculosis. — El valor de la estreptomina, así como sus limitaciones, ha ido siendo revelado por los extensos trabajos experimentales y clínicos efectuados en estos cuatro años. FELDMAN y HINSHAW (1948) que fueron de los primeros en difundirla, han publicado una revisión muy completa de los conocimientos actuales sobre su acción, y un comité especial del Medical Research Council ha publicado los resultados del tratamiento en 105 casos de meningitis tuberculosa. (1948).

En la *meningitis tuberculosa* se recomienda un tratamiento intensivo paren-

teral e intratecal; la supervivencia al cabo de seis meses es del 25 al 40 por 100 de los pacientes, y con buen estado clínico la mayoría de ellos. Los resultados que se obtienen son mejores en los casos que se hallan por encima de los tres años de edad; y también cuando se establece un diagnóstico precoz (incluso sin esperar a disponer de los resultados bacteriológicos completos), es decir, cuando se instaura un tratamiento precoz. Las recaídas son frecuentes y se han observado trastornos psiconeurológicos residuales tales como retraso mental y alteraciones de la conducta. LINCOLN y col. (1948) creen que el uso combinado de la estreptomina y el promizol da mejores resultados. De los siete pacientes que trataron de tal modo, seis permanecían vivos al cabo de tres a ocho meses de empezar el tratamiento y todos conservaban psiquismo normal y no sufrían alteraciones neurológicas pronunciadas.

En la *tuberculosis hematogena aguda miliar* es necesario instituir precozmente el tratamiento, pero debe tenerse en cuenta que los caracteres radiológicos de la tuberculosis miliar pueden ser remedados por afecciones diversas, p. ej., sarcoidosis, carcinomatosis miliar, aspergilosis y otras micosis, neumoconiosis, periarteritis nodosa aguda, linfadenoma, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de Loeffler y neurofibromatosis.

En las *fistulas cutáneas supurantes* (que drenen a un absceso subyacente), está indicado un tratamiento a la vez general y local. También en la *laringitis tuberculosa* y en las *lesiones tuberculosas ulceradas* orofaríngeas y traqueobronquiales (por inhalaciones de aerosol). Para decidir el valor de la estreptomina en la tuberculosis géinitourinaria, osteoarticular, cutánea, ganglionar y ocular, hará falta disponer de experiencia más dilatada, a pesar de los numerosos resultados clínicos satisfactorios que han aparecido.

En el tratamiento de la *tuberculosis pulmonar* los resultados más prometedores se han obtenido en las lesiones recientes extensas y con tendencia evolutiva, especialmente aquellas con imagen radiológica difusa y finamente diseminada, de preferencia a aquellas con imagen grande, densa, localizada. La neumonía tuberculosa debe también ser tratada con estreptomina. En cambio no es útil en (a) tuberculosis pulmonar fibrosa o fibrocáseosa, (b) formas agudas destructivas y formas probablemente terminales, (c) empiema tuberculoso crónico, y (d) las tuberculosis pulmonares de buen pronóstico con la terapéutica usual, por razón de la toxicidad del producto y de la posibilidad de inducir el desarrollo de formas de bacilos resistentes. Cuando se disponga de estudios más extensos y mejor controlados, es posible que se modifiquen los criterios actuales sobre las posibilidades de la estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis.

Recordando lo que ocurrió con la tuberculina y con la sanocrisima debemos refrenar el optimismo, pero los considerables resultados obtenidos en la meningitis tuberculosa y en la tuberculosis miliar permiten albergar justificadas esperanzas. Finalmente debemos recalcar dos puntos: primero, que como es natural la estreptomina no hará desaparecer los cambios anatómicos que queden residuales a la curación del proceso, p. ej., estenosis bronquiales o ureterales secundarias a ulceraciones tuberculosas; y segundo, que por hoy, la estreptomina no desplaza a los métodos terapéuticos clásicos de la tuberculosis pulmonar: cura sanatorial, colapsoterapia y tratamiento quirúrgico.

En infecciones no tuberculosas. — Trabajos recientes señalan la eficacia del producto en el *granuloma inguinal* (KUPPERMANN y col. 1948) y en el rinoscleroma (DEVINE y col., 1947). Pero es en muchas infecciones por bacilos gram-negativos en que fracasa la penicilina y las sulfamidas dan resultados inciertos, donde la estreptomina se ha mostrado especialmente valiosa. Es eficaz en las infecciones urinarias, infecciones de heridas y bacteriemias por *Escherichia coli*, *B. proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Aerobacter aerogenes*; en la meningitis y neumonía por *Haemophilus influenzae*; en las meningitis por cualquier clase de bacilos gram-negativos; en infecciones por *Klebsiella pneumo-*

nae; en la peste; en la fiebre de Haverhill por *Streptobacillus moniliformis*, en la tularemia, y en la disenteria a *Shigellas*.

Dosis y administración. — La dosificación correcta depende del grado de susceptibilidad del germen infectante, pero en general puede darse de 2 a 3 gm. diarios por vía intramuscular o subcutánea, divididos en tres o cuatro dosis (aunque FELDMAN y col. (1947 b) consideran suficientes dos dosis); en las infecciones crónicas con 1 ó 2 gm. generalmente bastan para controlar la infección. Puede disolverse su sulfato o clorhidrato en agua destilada exenta de pirógenos o en suero fisiológico, a razón de 100 a 500 mg. por c.c. La solución es bastante estable si se mantiene a baja temperatura, pero conviene prepararla en el día. La estreptomycinina es inactiva por vía oral; y por vía intravenosa puede ocasionar accidentes molestos. En las infecciones meningéas se administra estreptomycinina por vía intratecal en dosis diarias o alternas que no sobrepasen los 100 mg. y a una concentración máxima de 50 mg. por c.c. Se han observado reacciones intensas meningéas y cerebrales, especialmente cefalalgia y somnolencias bordeando al estupor. Los dos riesgos de la terapia estreptomycinica son su toxicidad y la aparición de resistencia.

Reacciones tóxicas. — Además de la reacción local en el lugar de la inyección, que es ligera, y de la irritación meningea por la inyección intratecal, que puede ser marcada, la estreptomycinina puede dar cuatro tipos de reacción tóxica: (1) la llamada reacción histamínica, caracterizada por rubicundez, cefalea, parestesia de manos, lengua y región circumoral, y caída brusca de la presión arterial; (2) manifestaciones diversas de anafilaxia y alergia semejantes a las descritas en el tratamiento por las sulfamidas, tiouracilo y sales de oro; (3) irritación renal con cilindruria y hematuria y a veces anuria, especialmente en enfermos con lesión renal anterior; y por último, (4) la más frecuente, trastornos en la función del nervio vestibular, que se señalan por la aparición de vértigo, marcha atáxica, y visión borrosa (por defecto de la acomodación); el nistagmus es poco frecuente. La disfunción vestibular aparece sobre el final de la tercera semana de tratamiento, pero clínicamente llega a remitir en casi todos los casos. La sordera y el tinnitus son raros aunque pueden aparecer en los tratamientos intratecales. HINNICUT y col. (1948) han descrito un caso de encefalopatía tóxica mortal al parecer causada por la estreptomycinina, pero el enfermo sufría a la vez de pielonefritis y diabetes. En la meningocefalitis tuberculosa, los trastornos neurológicos que siguen a la terapéutica estreptomycinica pueden estar relacionados tanto a la enfermedad como al fármaco. El personal hospitalario hará bien en eludir el contacto físico de este producto, pues puede producir una dermatitis local. (RAUCHWERGER y col., 1948).

Resistencia al fármaco. — La desaparición de las razas de gérmenes estreptomycinosensibles durante el tratamiento, y su sustitución por cepas resistentes constituye una seria desventaja que puede limitar la eficacia del fármaco en los tratamientos prolongados. Ya nos hemos referido a este problema en el caso de la penicilina, donde de todas maneras el problema es mucho menos importante; la resistencia a la estreptomycinina aparece mucho más rápidamente. (En la tuberculosis pueden ya aparecer bacilos estreptomycinorresistentes en cantidad considerable al cabo de dos meses de empezar el tratamiento.) Quizá pueda superarse este inconveniente utilizando dosis iniciales mayores o por su acción sinérgica con otros productos (p. ej. el uso combinado de estreptomycinina y «promizol» en la meningitis tuberculosa). En infecciones de vías urinarias la alcalinización de la orina ha resultado un complemento muy eficaz. Con un pH 5 la actividad antibacteriana de la estreptomycinina es 80 veces mayor que a un pH 5,5; por consiguiente si mantenemos a la orina alcalinizada entre pH 7,5 a 8,0 la misma dosis tendrá un efecto 80 veces más potente que si se halla a un pH ácido entre 5,5 y 6,0 (HARRIS y col. 1947).

Nuevos antibióticos

La literatura continúa describiendo nuevos antibióticos, que ya forman legión, procedentes de hongos (a cientos), de actinomicetos y de bacterias. (FLOREY, 1947). Tres de ellos parecen tener valor terapéutico: la polimixina, la aerosporina y la cloromicetina.

Polimixina (TANSLY y col. 1947). — Se le ha considerado de cinco a diez veces más potente que la estreptomycinina en infecciones experimentales en la rata producidas por *K. pneumoniae* y por bacilo de Pfeiffer; se ha utilizado en experimentación clínica en ambas infecciones así como en la fiebre de Malta y en infecciones por el piocianico, pero tal experimentación clínica es todavía demasiado limitada para enjuiciarla correctamente. Se ha afirmado que la *aerosporina* da buenos resultados en la tos ferina (SWIFT, 1948).

Es de esperar que la *cloromicetina* alcance valor considerable; se ha confirmado por numerosos trabajos su eficacia contra la fiebre de tsutsugamuchi, la terrible plaga de la campaña de Birmania. La experimentación de laboratorio parece indicar que la cloromicetina es activa asimismo sobre otras rickettsiosis. Si estas esperanzas se realizan, podremos vencer otra de las plagas de la humanidad.

Este somero estudio nos enseña como se va ampliando el campo de actividades de los antibióticos. Se perciben con más claridad los límites de acción de los antibióticos ya conocidos y la capacidad potencial de los nuevos. Se está abriendo un horizonte ilimitado que con paciencia, ingenio y laboriosidad es de esperar nos brinde nuevos antibióticos naturales y sintéticos que hagan que las infecciones de constituir un problema capital pasen a convertirse en uno secundario.

Enfoque de la terapéutica específica en las infecciones

Cuando el médico se enfrenta con una infección que responda a uno o varios quimioterápicos o antibióticos, debe, según PERRIN LONG (1947) sopesar los siguientes puntos: (1) qué producto será el más eficaz; (2) cuál es su toxicidad en relación con los otros utilizables; (3) considerará su facilidad de administración; y (4) el precio y disponibilidad del producto y del método de aplicación. Considera a la sulfadiazina menos tóxica que la sulfapiridina, sulfanilamida y sulfatiazol, y afirma que la sulfameracina y la sulfapiracina parecen ser algo menos tóxicas que la sulfadiazina. Su opinión sobre los agentes de elección en un gran número de infecciones se presenta, ligeramente modificada y ampliada, en la página xx.

Poliomielitis anterior aguda en 1947

La mayor y más grave epidemia de poliomielitis sufrida en este país ha sido, con mucho, la acaecida en 1947. Durante ella se observaron muchas formas curiosas con participación de nervios craneales y con cuadros clínicos de parálisis bulbar y de mielitis transversa; de hecho remedó a la mayoría de síndromes neurológicos conocidos. Se ha confirmado el importante papel que en la diseminación de la enfermedad juegan los casos abortivos o subclínicos. El cuidadoso estudio de RITCHIE RUSSELL (1947) sobre 44 casos, parece indicar claramente que la intensidad de las parálisis se halla ligada a la actividad física del enfermo durante las primeras fases de la infección. Los que guardan cama desde los primeros síntomas sufren con menos frecuencia los tipos graves de parálisis. De ahí la importancia del diagnóstico precoz durante la fase meningítica en que son tan frecuentes los dolores radiculares y el espasmo muscular acompañante.

Enfermedades de la sangre

Desde que hace 22 años MINOT y MURPHY supusieron que en el hígado existía un factor en cuya ausencia se producía la anemia perniciosa y su cortejo neurológico, se ha intentado repetidas veces aislarlo en estado puro. El jalón más reciente ha sido alcanzado independientemente por SMITH en Inglaterra (1948 a) y por RICKES y col. en Estados Unidos (1948). Ambos grupos de investigadores aislaron una substancia de color rojo de una altísima actividad.

En su trabajo más reciente, SMITH (1948 b) anuncia el hallazgo inesperado de cobalto en las cenizas de esa substancia en cantidad que indica que caso de existir en la proporción de un átomo por molécula de la substancia cristalizada, el peso molecular de ésta sería alrededor de 1,500. La presencia de cobalto es de interés, ya que es un oligoelemento esencial del que se ha comprobado previene y cura la anemia de los rumiantes alimentados con pastos pobres en él. (MARTIN, 1944).

El producto americano, que ha sido bautizado vitamina B 12, es eficaz en dosis única de 15 microgramos o en dosis diarias de 1 microgramo, lo que aproximadamente representa una actividad, como agentes hematopoyético, dos mil veces mayor que la del ácido fólico; pero para obtener 1 gm. de esos cristales son necesarias 20 toneladas de hígado fresco. Se asegura que tales pigmentos rojos son asimismo activos profiláctica y terapéuticamente contra la sintomatología neurológica acompañante, pero siendo ésta frecuentemente de aparición tardía, es prudente reservarse el juicio sobre el particular hasta que se posean más pruebas.

Está bien claro que el ácido fólico ocupa un lugar limitado en el tratamiento de las anemias y que por sí solo no constituye un tratamiento adecuado para la anemia perniciosa, aunque es fármaco valioso en las anemias por estatorrea, en las anemias por carencias nutricionales y en ciertas otras anemias macrocíticas que son refractarias al extracto hepático y que no van acompañadas por trastornos neurológicos.

Un avance práctico de valor en el tratamiento de las anemias ferropénicas ha sido aportado por NISSIM (1947) que ha sido confirmado por trabajos posteriores. Este autor halló que el óxido de hierro sacarato de la Farmacopea Británica, que contiene alrededor del 3 por 100 de hierro metálico en sacarosa y es un polvo marrón rojizo fácilmente soluble, podía ser dado intravenoso sin efectos tóxicos aparentes incluso dado en dosis de 500 mgm. (en 50 cc.) inyectados en siete minutos. Puede administrarse más diluido, en forma de solución al 0,1 por 100 en solución de glucosa al 5 por 100. Una dosis de 500 mgm. incrementa la hemoglobinemia en alrededor de un 20 por 100, lo que coincide con lo que otros trabajos anteriores hacían esperar. SLACK y WILKINSON (1948) han obtenido resultados satisfactorios y no han observado reacciones tóxicas en el tratamiento dispensarial de 55 casos de anemia ferropénica, usando por vía intravenosa un complejo de hierro y sacarosa semejante al usado por NISSIM. Por nuestra parte y usando el preparado comercial «ferrivenin» hemos obtenido respuestas terapéuticas muy satisfactorias en pacientes que no toleraban el hierro por vía oral.

En las *leucemias* y *linfomas*, incluidos la enfermedad de Hodgkin, el linfosarcoma y la micosis fungoide (OSBORNE y col., 1947) los estudios más recientes sobre los nuevos métodos de tratamiento, especialmente sobre el uretano, las mostazas de nitrógeno y la irradiación generalizada del organismo por medio de los isótopos radioactivos de fósforo, sodio, manganeso y oro, no han corroborado las afirmaciones anteriores sobre su mayor eficacia o sus ventajas sobre los tratamientos radioterápicos anteriormente usados. Todos los tipos de tratamiento para estas afecciones continúan siendo sólo paliativos. Un diagnóstico precoz y la acertada selección del tipo de tratamiento y de su forma de aplicación alivia-

rá de todas maneras la suerte del paciente y retrasará el por hoy fatal desenlace.

Isótopos radioactivos

En el campo de la terapéutica con isótopos radioactivos no se han producido avances extraordinarios notables. LAWRENCE y col. (1948) han publicado un estudio sobre 129 enfermos casos de leucemia mieloide tratados con fósforo radioactivo (P 32) exclusivamente o asociado a la roentgenterapia, de los cuales una tercera parte viven o han sobrevivido por espacio igual o mayor a cinco años después de la iniciación de los síntomas. Continúan apareciendo trabajos sobre los favorables resultados del iodo radioactivado en la tirotoxicosis y en las recidivas de los tiroidectomizados, pero en el cáncer de tiroides los resultados no son muy halagüeños. El fósforo radioactivo parece ser en la actualidad el mejor agente terapéutico en la policitemia, y el bombardeo directo por neutrones ha sido eficaz en el tratamiento de ciertas neoplasias. Se ha intentado producir una irradiación selectiva de los sistemas linfático y reticuloendotelial inyectando soluciones coloidales de los radioisótopos de ciertos metales, los cuales se depositan selectivamente en sus células (últimamente se ha utilizado el oro). Usando este método se han obtenido remisiones en casos de leucemia linfática. También se ha utilizado el radio-oro en el tratamiento directo por infiltración de las masas tumorales, al parecer con buen éxito, pero tales tratamientos no deben considerarse más que como estudios preliminares. MULLER (1947) ha llamado la atención sobre la posible lesión a las células germinales por la utilización de radioisótopos, con todas sus posibles consecuencias sobre la progeñe, pero ello es un problema bastante remoto en el tratamiento de enfermedades tan graves. La facilidad con que se les puede localizar en los tejidos los hace de valor para uso diagnóstico; por ejemplo, ROTBLAT y ANSELL (trabajo todavía no publicado), se han servido de la especial afinidad del tiroides para el iodo para utilizar el iodo radioactivo en el diagnóstico del bocio subesternal.

Actualmente el uso más provechoso de los isótopos es indudablemente el de «etiquetadores moleculares» en el estudio de los procesos biológicos fundamentales en el animal y en el hombre. En esta forma, elementos como el fósforo, hierro, sodio, carbono, y iodo pueden ser localizados en el cuerpo, y su papel en el metabolismo puede así determinarse.

Antilewisita británica (BAL)

Durante este año se han ido acumulando más pruebas confirmativas de la utilidad del Bal (2,3-Dimercaptopropanol) en el tratamiento de las intoxicaciones por metales. Una comisión del Medical Research Council (PETERS y Col., 1947) anuncia que de cuarenta y cuatro casos de dermatitis arsenical, 31 se beneficiaron por el tratamiento con Bal, 23 de ellos de manera marcada, y que la duración media de la dermatitis desde la iniciación de la cura fué de veintiún días. EAGLE y MAGNUSON (1946) obtuvieron buenos efectos similares en las dermatitis; en once pacientes con agranulocitosis por los arsenicales, obtuvieron mejoría clínica y hematológica en diez de ellos, de una manera rápida. De todas maneras el resultado del tratamiento de las encefalopatías arsenicales tóxicas y en la ictericia fueron dudosos.

El Bal ha demostrado su valor en la intoxicación por vía digestiva por el cloruro mercúrico (sublimado corrosivo) (LONGCOPE y LUETCHER, 1946). También debiera recordársele como posible agente valioso en los raros casos de intoxicación consecutiva al uso de los diuréticos mercuriales.

También se han dado repetidas pruebas de que la dermatitis y las complicaciones hemáticas tóxicas de la terapéutica áurica en la artritis reumatoidea

responden favorablemente al tratamiento por el Bal (RAGAN y BOOTS, 1947); (LOCKIE y COOL, 1947).

En los animales los efectos tóxicos de otros metales — níquel, cadmio, cromo y antimonio — son dificultados por el Bal, por lo que es posible que los casos de intoxicación por tales metales, lo que es un riesgo en la industria, pudieran ser tratados ventajosamente por este fármaco. La dosis recomendada varía con los autores, pero es eficaz dada por inyección intramuscular en dosis inicial de 0,15 gm. en solución al 10 por 100, seguida por una dosis de 0,30 a 0,45 gm. dentro de las siguientes doce horas; según la respuesta al tratamiento la dosis total en tres o cuatro días será de uno a tres gramos.

Conclusiones

Este estudio se refiere solamente a algunos de los temas en los que ha habido avances recientes. En otros trabajos especiales que aparecen en este número, se describen muchas otras medidas terapéuticas importantes, cuyo valor definitivo todavía está por determinar. La entrada de la cirugía en el campo de las enfermedades cardiovasculares no se ciñe ya, solamente al conducto arterioso inocluido, a la coartación de la aorta, a la tetralogía de Fallot o a la hipertensión esencial; en el tratamiento de la hipertensión portal las derivaciones porta-cava se han convertido en realidades quirúrgicas; por parte de BROCK (1948) se ha llegado a un ataque directo sobre la válvula pulmonar estenosada. Este autor ha construido un cardioscopio con un filo protegido que le permitirá incidir la válvula baj control visual directo. El obstáculo mayor a la cirugía intracardiaca prolongada es la necesidad de mantener la circulación cerebral durante el curso de la operación. Es de esperar que los anticoagulantes por ejem. la heparina, así como el uso de corazones mecánicos conectados al paciente mientras dure la oclusión de sus grandes vasos puedan resolver las dificultades técnicas que se presentan. Este es un problema fascinante para la cooperación del internista con el cirujano y el fisiólogo.

La úlcera péptica todavía guarda sus misterios, que las frases psicósomáticas no consiguen aclarar por completo y que tampoco han sido resueltos del todo por la vagotomía.

Se ha reafirmado el valor del tiouracilo en el tratamiento de la tiriotoxicosis. Los derivados metílicos y propílicos son los menos tóxicos y pueden usarse sin peligro en el tratamiento ambulatorio. El conteo leucocitario no ayuda a prever la aparición de la granulocitopenia tóxica la cual se presenta inopinadamente, con fiebre o dolor de garganta y en ella se halla indicada la penicilina. Todavía es objeto de mucha discusión el valor relativo entre el tiouracilo y la tiroidectomía en la tiriotoxicosis sin complicaciones. La tendencia natural del médico es a ser conservador en el tratamiento, pero en general se considera que la cirugía se halla indicada en: (1) bocios intratorácicos voluminosos; (2) bocios de crecimiento rápido, especialmente si son irregularmente modulares y duros; (3) enfermos poco manejables; (4) en casos con síntomas de compresión marcados; (5) si el bocio presenta problemas cosméticos y (6) si el tiouracilo produce síntomas tóxicos o no consigue rebajar el metabolismo basal.

Durante este año ha aparecido una verdadera constelación de fármacos anti-histamínicos, muchos de los cuales todavía han de mostrar su eficacia antes los procesos intensos; han aparecido anticolinesterasas más activas para el tratamiento de la miastenia grave; y otros muchos fármacos. Que se sepa no se ha producido ningún descubrimiento de importancia capital... Que se sepa. ¿Pero quién sabe? No olvidemos que hubieron de transcurrir más de diez años después de que FLEMING publicara su magnífico trabajo sobre la Penicilina para que fuera reconocido todo su valor terapéutico, y es posible que actualmente, en algún ignorado laboratorio, algún nuevo FLEMING esté trabajando.

Fármacos recomendables en varias enfermedades infecciosas

(Sólo por vía oral o parenteral).

(S: Sulfamidas; Sg: Sulfaguanidina, sulfasuxidina o sulfathalidina; P: Penicilina; Et: Estreptomina).

(A). Estreptococo beta-hemolítico

<i>Enfermedad</i>	<i>Medicamento</i>
Amigdalitis	S; P
Absceso paraamigdalár	S; P
Angina de Ludwig	S más P
Sinusitis aguda	S; P
Otitis media	S; P
Mastoiditis	S más P
Erisipela	S; P
Escarlatina	S; P
Adenitis	S; P
Celulitis	S; P
Neumonía	S más P
Empiema	S más P
Peritonitis	S más P
Sepsis puerperal	S más P
Osteomielitis	S; P
Ulceraciones	S; P
Impétigo	S (contraindicada la P)

(B). Estreptococos alfa o no — hemolíticos; y otros gérmenes

Endocarditis subaguda bacteriana	P
Infecciones neumocócicas	S; P
Neumonía	S; P
Meningitis	S más P
Peritonitis	S más P
Otitis media	S más P
Mastoiditis	S más P
Sinusitis	S más P
Infecciones meningocócicas	P
Infecciones gonocócicas	S; P
Infecciones estafilocócicas	S; P
Infecc. tisulares por <i>Escherichia coli</i>	S; E
Gangrena gaseosa	S más P
Cólera	S
Tularemia	E
Tuberculosis (ciertas formas)	E
Meningitis por <i>H. influenzae</i>	S más E
Peste	S
Infecc. por bacilo de Friedländer	S más E
Disenteria bacilar	S más Sg
Brucelosis	S más E
Infecciones tifoparatíficas	S más P (?)
Salmonelosis	S más P
Chancroide	S

Infecciones de vías urinarias:	
Por <i>Aerobacter aerogenes</i>	S; E
<i>Escherichia coli</i>	S; E
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S; E
<i>Proteus vulgaris</i>	S; E
Actinomycosis	S; P
Carbunco	S; E
Tracoma	S
Infogranuloma venéreo	S
Colitis ulcerosa	Sg (?)
Psitacosis	P
Gripe (infecciones secundarias)	Según germen
Resfriado común (infecc. secund.)	Id. id.
Fiebre reumática (sólo profilaxia)	S
Sífilis	P
Frambuesia	P

(El medicamento mencionado en primer lugar es el de elección, los farmacos no mencionados no se consideran indicados.)

Bibliografía

- BARBER, M. (1947), *Brit. Med. J.*, ii, 863. — BEVAN, G., et al. (1948), *Lancet*, i, 546. — BROCK, R. C. (1948), *Brit. Med. J.*, i, 1121. — DEMPSEY, T. G. (1948), *Ibid.*, ii, 148. — DEMPSEY and LOGG, M. H. (1947), *Lancet*, ii, 871. — DEVINE, K. D., et al. (1947), *Proc. Mayo Clin.*, 22, 585. — EAGLE, H., and MAGNUSON, I. (1946), *Amer. J. Syph.*, 30, 420. — ERDEI, A., and SNELL, W. E. (1948), *Lancet*, i, 791. — FAGET, G. H., et al. (1946), *Int. J. Leprosy*, 14, 30. — FELDMAN, W. H., et al. (1947a), *Proc. Mayo Clin.*, 22, 473; et al. (1947b), *Amer. Rev. Tuberc.*, 56, 346. — FELDMAN, W. H., and HINSHAW, H. C. (1948), *Brit. Med. J.*, i, 87. — FLOREY, H. (1947), *I. Amer. Med. Ass.*, 135, 1047. — HARRIS, H. W., et al. (1947), *Amer. J. Med.*, 2, 229. — HART, P. D'Arcy (1946), *Brit. Med. J.*, ii, 805, 849. — HUNNICUTT, T., et al. (1948), *I. Amer. Med. Ass.*, 137, 599. — KUPPERMAN, H. S., et al. (1948), *Ibid.*, 136, 84. — LAWRENCE, J. H., et al. (1948), *Ibid.*, 136, 672. — LEHMANN, J. (1946), *Lancet*, i, 15; (1948), *Brit. Med. J.*, ii, 148. — LESCHER, F. G., and RICHARDS, H. R. M. (1947), *Ibid.*, ii, 565. — LINCOLN, E. M., et al. (1948), *J. Amer. Med. Ass.*, 136, 593. — LOCKIE, W., et al. (1947), *Ibid.*, 133, 754. — LOEWE, L., et al. (1947), *Science*, 106, 494. — LONG, P. H. (1947), *New Engl. J. Med.*, 237, 837. — LONGCOPE, W. T., and LUETSCHER, J. A., *Jun.* (1946), *J. Clin. Invest.*, 25, 557. — McDERMONT, W., et al. (1946), *Ibid.*, 25, 190. — McSWEENEY, C. J. (1946), *Lancet*, ii, 114. — MARTIN, C. J. (1944), *Proc. Nutrit. Soc.*, 1, 195. — MARTIN, J. P. (1948) *Brit. Med. J.*, i, 922. — MILLER, C. P., and BOHNHOFF, M. (1945), *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., 60, 356. — MULLER, H. J. (1947), *J. Hered.*, 38, 259. — NISSIM, J. A. (1947), *Lancet*, ii, 49. — OSBORNE, E. W., et al. (1947), *J. Amer. Med. Ass.*, 135, 1123. — PARSONS, C. G. (1948), *Lancet*, i, 510. — PETERS, R. A., et al. (1947), *Brit. Med. J.*, ii, 520. — RAGAN, C., and BOOTS, R. H. (1947), *J. Amer. Med. Ass.*, 133, 752. — RAUCHWERGER, S. M., et al. (1948), *Ibid.*, 136, 614. — Report of Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee (M.R.C.) (1948), *Lancet*, i, 582. — RICKES, E. L., et al. (1948), *Science*, 107, 396. — RUSSELL, W. Ritchie (1947), *Brit. Med. J.*, ii, 1023. — SLACK, H. G. B. and WILKINSON, J. F. (1948), *Ibid.*, i, 753. — SMITH, E. L. (1948a), *Nature*, 161, 638; (1948b), *Ibid.*, 162, 144. — SPEISER, M., et al. (1947), *J. Vener. Dis. Inform.*, 28, 108. — STANSLY, P. G., et al. (1947), *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 81, 4. — STEWART, H. C., and MAY, J. R. (1947), *Lancet*, ii, 857. — SWIFT, P. N. (1948), *Ibid.*, i, 133. — WORSTER-DROUGHT, C. (1947), *Brit. Med. J.*, ii, 559.