

**THE LANCET**

Enero 19 de 1946. — Londres. — N° 6836. — Vol. CCL.

*Artículos originales.*

Acción sinérgica de la penicilina y el sulfatiazol sobre el *Bacterium typhosum*.

Asma por hiperventilación.

Penicilina local en el tratamiento de las infecciones del istmo de las fauces.

Tuberculosis pulmonar humana producida por bacilo tuberculoso de las aves.

Control de la disentería por Bacilo Sonne, mediante el succinil-sulfatiazol.

El grupo de las fiebres Dengue en la India.

Herida por bala en ambas órbitas.

**ACCION SINERGICA DE LA PENICILINA Y EL SULFATIAZOL SOBRE EL BACTERIUM TYPHOSUM.** Joseph W. Bigger, Profesor de bacteriología y medicina preventiva. Universidad de Dublin-School of Pathology. Dublin.

Se acepta en general que el bacilo tifoso es resistente tanto a la penicilina como al sulfatiazol, pero poco se ha publicado sobre ello; es por tanto interesante precisarlo y establecer el efecto conjunto de las dos drogas sobre el germen.

Se realizaron experiencias de laboratorio con 8 tipos diferentes de bacilo, cultivándolos en caldo simple, en caldo privado de sustancias sulfamido-antagónicas y en los mismos medios adicionados, bien de sulfatiazol, bien de penicilina, bien de los dos productos simultáneamente, controlando el resultado por la turbidez del medio, que se consideraba como índice de la proliferación bacteriana, leyendo los resultados a las 48 horas. Para determinar si el germen había muerto, se incubaba por 48 horas más el medio que había quedado claro, y mientras, por una parte, se sembraba con asa una pla-

ca de agar, por la otra se añadía al tubo caldo adicionado de penicilinas (obtenida de *Bacillus paracolon* Harper) y ácido p-amiobenzoico y se incubaba por 5 días más. En un primer lote de experiencias, se sembraba bacilo (en cantidad variable) en caldo adicionado de 10 mgr. de sulfatiazol por 100 cc.: se observó ausencia de efecto depresor en el caldo simple, al paso que en el caldo libre de sustancias sulfamido-antagónicas hubo una depresión de la proliferación bacteriana, bien marcada cuando la cantidad de bacilo inoculada era bastante baja.

En una segunda serie se ensayó la acción de sulfatiazol a la misma concentración, de penicilina a la de 1 a 8 U. O./cc. de los dos a la vez, frente a la inoculación de un número alto de gérmenes. Ni la penicilina sola, ni el sulfatiazol aislado redujeron sensiblemente la proliferación bacteriana, pero la asociación de los dos tuvo un efecto depresor neto: esterilidad completa en 4 tubos con 8 unidades de penicilina y 10 mgr. de sulfatiazol por 100 cc., casi completa en otros dos tubos iguales y parcial también en tubos con sulfatiazol y 2 U. O. de penicilina por cc.

En el tercer grupo de ensayos, se sembraron cantidades decrecientes de bacilo en tubos con sulfatiazol (5, 10 y 20 mgr. cc.), penicilina (1, 2 y 4 U. O. cc.) o ambos: ninguna concentración de sulfatiazol inhibió las siembras de grandes cantidades de bacilos, pero sí las pobres (concentraciones de 5 y 10 mgr.); las dosis más altas de bacilo no fueron total pero sí casi completamente esterilizadas por la asociación sulfatiazol: 10-penicilina: 4.

El autor discute la significación de estos hallazgos y considera deseable ensayarlos en el hombre, porque puede realizarse en la sangre el establecimiento de concentraciones de sulfatiazol de 10 mgr. 100 cc. y de penicilina hasta 2 U. O. cc.; reconoce sí que se ignora el efecto de las formaciones linfoides que albergan cantidades inmensas de bacilo, pero propone, como conducta de ensayo.

1.—Comenzar el tratamiento apenas se establezca el diagnóstico.

2.—Administrar sulfatiazol a dosis suficientes y simultáneamente penicilina, mejor por administración continua,  $2\frac{1}{2}$  a 3 millones de U. O. al día, para mantener una concentración sérica de 2 U. O. cc.

3.—Continuar el tratamiento por 5 y mejor 7 días, tiempo en el cual debe esperarse fiebre por la lisis de bacilos muertos.

4.—Suspender ambos tratamientos al mismo tiempo y al menor indicio de persistencia del bacilo en el organismo, reiniciar el tratamiento y sostenerlo 4 días más.

5.—Hacer controles por cultivo de muestras de sangre y heces; el primero, en medios adicionados de penicilinas y ácido p-aminobenzoico.

El autor espera que si estas concentraciones no tienen una acción letal, definitiva, sobre los gérmenes infectantes, por lo menos inhibiesen su crecimiento lo bastante para que el organismo alcance a formar anticuerpos suficientes o para que se haya administrado con éxito suero antibacteriano.

### *Asma por hiperventilación.*

Herbert Herxheimer. Stanboroughs Hospital, Watford.

El asma bronquial es un síndrome que puede ser producido por factores alérgicos intrínsecos o extrínsecos al sujeto, o por ambos. Los intrínsecos pueden ser metabólicos (endocrinos), psíquicos (asma nerviosa), infecciosos (bronquitis aguda) o enfisema primario. En todos los casos el síndrome se desencadena fácilmente y una vez que está establecido, puede provocarse por varios factores "desencadenantes", no sólo los alérgicos.

Tarece cierto que en algunos casos (especialmente los infantiles muy tempranos) la predisposición existe desde el nacimiento, mientras que en los que se desarrollan hacia los 40 años pueden ser adquiridos, aunque es posible que la predisposición existiese ya y sólo hubiera faltado el factor desencadenante.

Se ha prestado poca atención a la hiperventilación como factor desencadenante.

El examen de los pacientes presentados se llevó a cabo inscribiendo la respiración mediante el aparato de Benedict para metabolismo basal, y con él se determinaron la capacidad vital y sus subdivisiones. El trabajo mecánico impuesto a los pacientes consistió en carreras cortas, de 2-4 minutos de duración; la inscripción respiratoria se hacía con el paciente sentado. Para producir hiperventilación pulmonar se empleó el método del "rebreathing" y la hiperventilación voluntaria. Se hicieron tests cutáneos para alergia y fórmula leucocitaria. Se excluían pacientes con estertores roncales y se admitía que se había presentado una sibilancia, primera manifestación clínica del espasmo bronquial y por ende del ataque asmático, cuando el paciente sentía dicha sibilancia y la auscultación la encontraba también.

La reacción normal a la hiperventilación sostenida por 2-3 minutos consiste en hipopnea muy marcada o aún apnea, y disminución del volumen respiratorio (v. r.) por debajo del valor de reposo y aún hasta la vecindad de cero.

En cinco de seis casos de individuos asmáticos, seleccionados entre 19 pacientes de asma bronquial, fue posible obtener moderados ataques de asma por medio de la *hiperventilación voluntaria*, otros (desvanecimientos, sensación de picoteo); en tres de los casos, se produjo aumento del aire de reserva con disminución de la ca-

pacidad vital, dato que no consta en los otros casos. Los sujetos estudiados presentaban historia de ataques, asmáticos producidos por cualquier excitación, que seguramente determinaba hiperventilación como consecuencia inmediata; además, presentaban hiperventilación en el estado de reposo y excitaciones mínimas hacían irregular la curva respiratoria y aumentaban el v. r.; por otra parte, la sobreventilación no era seguida de hipo o apnea, como normalmente, sino que continuaba igual o aún se acentuaba, reacción paradójica porque después de la hiperventilación, la pérdida de  $\text{CO}_2$  suprime la excitación del centro respiratorio ocasionando una apnea durante la cual se acumula nuevamente al anhídrido y el ritmo normal reaparece; la anomalía de estos sujetos se explicaría como una hiperexcitabilidad del centro respiratorio, para el cual habría estímulo sanguíneo suficiente aún después de la pérdida de  $\text{CO}_2$  ocasionada por la hiperventilación.

El tipo de trastorno citado se ha encontrado también en la tirototoxicosis ligera y en pacientes que se quejan de manifestaciones nerviosas, y en ellos se halló un alto cociente respiratorio (c. r.) y un v. r. elevado, en reposo, correspondientes a gran eliminación de  $\text{CO}_2$ , con metabolismo basal normal; se concluye que estos dos datos asociados: v. r. anormalmente alto y metabolismo basal normal, indican c. r. alto por eliminación exagerada de  $\text{CO}_2$ .

El efecto desencadenante de la hiperventilación sobre el acceso asmático puede encontrarse en el niño pequeño, y el autor cita dos casos en los cuales un acceso de llanto provocó el ataque asmático.

La acción del *trabajo muscular* sobre la respiración se explica porque el ácido láctico sanguíneo aumenta (puede llegar a más de 100 mgr. por 100 cc.), desplaza el  $\text{CO}_2$  del bicarbonato del plasma y éste  $\text{CO}_2$  excita el centro respiratorio, que reacciona por una hiperventilación sostenida hasta que el exceso de anhídrido se ha eliminado; durante ese período el c. r. se eleva por encima de 1; pasado el ejercicio, el ácido láctico es retirado de la sangre, siendo reemplazado por  $\text{CO}_2$  que se retiene, fase durante la cual el c. r. cae hasta las vecindades de 0.5, cosa que dura unos minutos hasta que el nivel de  $\text{CO}_2$  sanguíneo restablezca un ritmo normal. En los pacientes del autor, no ocurrió esa retención de  $\text{CO}_2$  y aunque sólo se siguió el v. r., el hecho es casi seguro, porque el v. r. era más alto de lo normal para esas condiciones; es posible que esa eliminación no frenada de  $\text{CO}_2$  y su consiguiente acción sobre el pH sanguíneo, sea la causa del ataque asmático, cosa especialmente probable por el hecho de que el acceso no se desarrolla durante el ejercicio ni inmediatamente después (momentos de eliminación de  $\text{CO}_2$  aumentada en sujetos normales) sino unos 2 minutos después de suspendido el ejercicio (momento en que un sujeto normal está reteniendo ya

CO<sub>2</sub>). Otra confirmación de esta hipótesis es el hecho de que la administración de CO<sub>2</sub> inmediatamente después del ejercicio, suprimió o disminuyó el acceso asmático en dos casos en que se ensayó esta conducta.

### *Globulina gamma humana.*

Reunión para el estudio de las fiebres. Presidida por el doctor M. Mitmann.

Sometido a la ultracentrifugación, el plasma humano presenta dos componentes principales: uno de sedimentación rápida (globulina), otro de sedimentación más lenta (albúmina), pero por medio de la electroforesis realizada al pH de la sangre normal, se encuentran tres fracciones en la globulina: alfa, beta y gamma que tienen moléculas similares pero presentan diferencias en sus grupos ionizables, las que se traducen por diversas velocidades de migración en la electroforesis. La mayoría de la actividad inmunitaria, representada por los anticuerpos, está concentrada en la gamma-globulina, que ha sido suministrada a los clínicos para ensayo.

Los estudios de Cohn y colaboradores, sobre las proteínas del plasma y su fraccionamiento por ultracentrifugación y electroforesis, aislaron albúmina como principal componente, y soluciones de ella al 25% se usaron ampliamente para combatir el shock, porque posee una alta actividad osmótica. Un 11% está constituido por gamma globulina, portadora de todas las sustancias de la sangre que se constituyen la base de la inmunidad; los intentos hacia el aislamiento de los anticuerpos puros, han fallado; las soluciones de globulina empleadas tienen la ventaja de ser relativamente termoestables y de permitir la calefacción a 57° por 4 horas, para destruir el factor productor de ictericia por suero homólogo.

La globulina es dos veces más activa que el suero de convalecientes, cuando se trata de prevenir el sarampión; dosis de 0.1 cc. de solución por libra de peso previnieron la enfermedad en niños menores de 1 año y mayores de 5, pero sólo hicieron más leve la enfermedad en niños de 1-5 años, edad de mayor susceptibilidad. Se han obtenido buenos resultados (en pocos casos que fueron sometidos a la droga) en la ictericia infecciosa, tos ferina y varicela. No hay resultados claros en el tratamiento del sarampión establecido y en algunos casos se ha fracasado, siendo la impresión general que el producto no ha desarrollado acción curativa; es posible que preparando la globulina a partir de suero de convalecientes se obtenga éxito, debido a una mayor concentración de anticuerpos. También son dudosos los resultados en la poliomiелitis anterior aguda,

*Anotaciones.*—Carbono "13".

El carbono tiene, cuando menos, los isótopos 10, 11, 12, 13 y 14, de los cuales sólo el 12 y 13 existen en la naturaleza los demás son artificiales. El carbono ordinario contiene un 98.9% de  $C^{12}$  y un 1.1% de  $C^{13}$  y este último se ha aislado y empleado para estudiar las transformaciones metabólicas del elemento, empleándolo como "átomo marcado" que, administrado en una forma dada, se buscará luego mediante el espectrógrafo de masas, en los sitios a donde ha debido ir de acuerdo con el metabolismo normal. Empleando  $CO_2$  formado por  $C^{13}$  se ha comprobado que la urea se forma en los tejidos mediante interacción entre  $CO_2$  y  $NH_3$ .

La oxidación in vitro del octanoico (mediante fragmentos de hígado), realizada con un ácido cuyo carboxilo tiene  $C^{13}$  prueba que el ácido acetilacético producido contiene carbono 13 en los grupos carbonilo y carboxilo, lo que hace concluir que no se forma por oxidación sino por conjugación de moléculas de dos carbonos, lo que se prueba incubando ácido acético cuyo carboxilo contiene un carbono 13, con fragmentos de riñón: el acetilacético formado, contiene  $C^{13}$  en el carbonilo y el carboxilo, como era de esperar de acuerdo con la nueva interpretación.

Otra promesa es el  $C^{14}$  radioactivo, de 1000 días de vida media, mediante el cual se ha probado que el C del glicógeno puede provenir del bicarbonato sódico, ácido butírico, propiónico y aminoacético.

---

THE LANCET

Nº 6837. — Londres. — Enero 26 de 1946. — Vol. CCL.

*Artículos originales.*

Tétanos en los Teatros de Guerra Europeos y africanos.

Reumatismo tuberculoso.

Dificultades en el diagnóstico del reumatismo articular agudo

Epitelización continua de áreas denudadas amplias.

Erisipeloide.

Erisipeloide de Rosembach: Respuesta a la penicilina.

Base de jalea no grasosa para penicilina.

*Reumatismo tuberculoso.*

Wilfrid Sheldon-Clidrens department, King's College Hosp-Hosp. for sick children.

Reumatismo tuberculoso es un término que se aplica a una infección tuberculosa activa, precedida de cerca o acompañada en algún momento de su evolución, por fenómenos reumáticos. Es poco frecuente en las publicaciones inglesas este tema.

Poncet y Leriche describen dos grupos principales de la entidad:

Primario: precede a la aparición de la tuberculosis.

Secundario: aparece en el curso del proceso bacilar.

Afirman que el proceso reumático no tiene mayor significación pronóstica en cuanto a la tuberculosis y describen tres formas que el autor acepta:

1) Artralgia.

2) Reumatismo agudo, que comprende:

Artritis aguda aislada.

Artritis aguda que se desarrolla en unión con inflamación de las serosas, especialmente pericardio.

3) reumatismo crónico o artritis reumatoidea.

*Artralgia*: El niño se queja de dolores en las piernas, generalmente cerca a las articulaciones. Los dolores tienden a pasar de una articulación a otra, pero no se acompañan de manifestaciones inflamatorias. Pueden persistir por varias semanas. Suele ser del grupo primario. Frecuentemente se considera a estas artralgias como "dolores de crecimiento"; a menudo acompañan al asma, fiebres infecciosas o debilidad; no debe sorprender que estas manifestaciones aparezcan repetidamente en un niño que después se mostrará francamente tuberculoso, pero no pueden considerarse como anuncios de la enfermedad. Se presenta un caso.

*Reumatismo agudo*. Puede ser idéntico a la enfermedad de Bouillaud más típica y en ocasiones se acompaña de inflamación de las serosas, particularmente pericardio; el ataque dura días o semanas y tiene tendencia a reincidir como el reumatismo clásico. Parece que las artritis no ceden al salicilato; este dato diferencial no pudo ser probado por el autor, porque presenta pocos casos y porque a veces pueden ceder espontáneamente las manifestaciones, en plazos de una semana o semejantes. El autor no cree necesario subdividir este grupo, como Poncet y Leriche. Se presentan 4 casos y cita 3 de Findlay.

*Reumatismo crónico*: Presenta un caso en una niña.

Discutiendo los casos presentados hace notar la ausencia de antecedentes de infección estreptocócica en sus pacientes, y que las manifestaciones "reumáticas" de cada uno de ellos tienen, por lo menos, una característica en cada caso, que no está de acuerdo con las modalidades corrientes del reumatismo estreptocócico; sugiere como posible el que los casos de reumatismo llamativos por su li-

gereza, persistencia indebida, mala respuesta a los salicilatos y presencia de pericarditis sin endocarditis, deben hacer pensar en la posibilidad de una etiología bacilar.

El autor no considera que el reumatismo tuberculoso tenga que ver con la artritis tuberculosa, porque no deja lesiones permanentes; si el bacilo pudiera hallarse en las articulaciones, sería necesario admitir para estos casos una relación biológica especial entre germen y huésped, distinta de la existente en la artritis ordinaria.

En cuanto al reumatismo agudo ordinario, la etiología estreptocócica conserva todo el favor en el momento actual; para Curn, herencia y medio unidos dan origen a un individuo incapaz de "manejar" adecuadamente sus infecciones respiratorias, ante las cuales reacciona en forma inadecuada. La formación de anticuerpos está alargada y retardada por lo cual el antígeno puede persistir demasiado tiempo; la acumulación de anticuerpos dentro de las células del SRE, las coloca en un estado de sensibilización y el choque entre el antígeno y anticuerpo, en el interior de esas células, se traduce como un ataque de reumatismo; piensa que el responsable del tipo de reacciones no es el germen sino el huésped y que el hombre pueda reaccionar en forma reumática ante infecciones fuertes que atacan a individuos altamente inmunes. Los casos de TBC y las raras manifestaciones verdaderamente reumatoides de la sífilis, confirmarían esta opinión.

#### *Dificultades en el diagnóstico de la fiebre reumática.*

H. Stuart Barber-Wing-commander R. A. F.; officier I|C a medical división.

El autor presenta en el artículo unos cuantos casos en que el diagnóstico de enfermedad reumática fue particularmente difícil e insiste en las diferenciaciones no anotadas en los textos, y que es necesario hacer en ocasiones; tales dificultades diagnósticas se presentan especialmente en individuos de edad un poco avanzada; refiere su experiencia en la RAF.

*Poliomielitis.* Las artritis halladas en esta enfermedad por Poynton, que se presentan tanto antes como después de iniciado el tratamiento y que sólo son atribuibles al virus poliomiélico, se inician con dolor y se acompañan de flogosis poliarticular; el cuadro puede ser muy difícil de diferenciar del reumatismo estreptocócico antes de la aparición de la parálisis; parece que el hallazgo de eritrosedimentación acelerada y de lesiones cardíacas son los dos criterios más fieles que permiten orientar el diagnóstico hacia reumatismo articular agudo.



*Tromboflebitis.* Aquí, es la coincidencia de tromboflebitis y manifestaciones articulares reumáticas, lo que complica el diagnóstico; el autor cita casos que inclinan a aceptar el fenómeno venoso como manifestación reumática, y en particular uno en el cual se hallaron nódulos de Aschoff en la vena afectada.

En cuanto al curso clínico del reumatismo, se le presenta como una enfermedad aguda, que parece francamente relacionada con infecciones respiratorias altas debidas a estreptococo hemolítico; se recuerda la frecuencia de la faringitis entre los antecedentes inmediatos del brote reumático.

“Las manifestaciones clínicas en unos cuantos casos de reumatismo vistos en la RAF fueron las siguientes: iniciación consistente en tumefacción monoarticular, generalmente en la rodilla; en tales casos el comienzo era especialmente insidioso, sin síntomas generales severos. El mismo paciente se encarga de hacer confuso el cuadro, al recordar injurias locales reales o imaginarias, con el fin de explicar su manifestación articular. La articulación, aún cuando aumentaba de volumen, no parece estar agudamente inflamada y es raramente sensible a la presión. Hay limitación del movimiento y este produce dolor. Ordinariamente se encuentran signos generales, como son pirexia moderada y ligero sudor, pero ellas son ordinariamente tan moderados que no imponen el paciente la reducción al lecho. La eritro y el recuento blanco están elevados; es frecuente (y confirma el diagnóstico) una historia de infección respiratoria ocurrida 2-3 semanas antes; si queda alguna duda, puede resolverse mediante el empleo de salicilatos.

Se presentan cinco casos, en los que el diagnóstico no se hizo fácilmente.

Para el autor, las causas de la dificultad diagnóstica son:

1) Edad de los pacientes; 2) alteración del tipo de fiebre reumática; 3) poliomielitis; 4) tromboflebitis.

El autor recuerda el artículo de Fergusson, en el que, refiriéndose a casos de reumatismo articular agudo sin ataque cardíaco, propone separar como grupo diferente la “poliartritis aguda (febril)” “sugestión que no acepta, temiendo complicar tanto el reumatismo agudo como se ha complicado el crónico.

#### *Jalea no grasosa para Penicilina.*

J. Spencer. E. J. Bishop. A. Ricks. Seamen's Hospital, Tilbury, Essex.

El mantenimiento de una concentración suficiente es fundamental en las aplicaciones de penicilina, y para ello describen una nueva base. Las jaleas grasas no facilitan una buena difusión de la penicilina y se infectan fácilmente, además, no convienen para al-

gunas lesiones como el acné. La jalea ideal debe permitir una difusión fácil y rápida de la penicilina hacia los tejidos por tratar, conservando su potencia terapéutica por bastante tiempo. El medio propuesto posee, para los autores las siguientes ventajas: infiltra más fácilmente que otros medios los tejidos en los cuales se coloca; sus componentes son fáciles de obtener; la acción deshidratante de la glicerina es conveniente en los focos inflamados, a más de que este cuerpo es emoliente. La composición de la jalea es

Tragacanto N° 1 en polvo. (Polvo N° 140 B. D. H.).	8 grm.
Glicerina (B. P.) . . . . .	110 cc.
'Nipagin M' al 0.25% en agua destilada . . . . .	332 cc.

El Nipagin es un producto de los Nipa Laboratories Ltd., cuya acción es simplemente la de un antibacteriano empleado para impedir el crecimiento de microorganismos y la descomposición de muchos productos; químicamente es el ester metílico del ácido p-hidroxibenzoico. Se indica la técnica de preparación.

La jalea tiene un tiempo de expiración de 1 mes; para conservarla mejor debe acudirse a la nevera; las variaciones del contenido de tragacanto modifican la consistencia del producto.

Las pruebas de potencia in vitro fueron realizadas contra la muestra estandard de *Staphilococcus pyogenes* cepa H de Oxford, midiendo el área de inhibición en cajas de Petri sembradas con el germen, al cabo de 12 horas de aplicado el producto. Conservada en refrigeradora, la jalea no perdía sensiblemente actividad en 4 semanas; en cambio, conservada a la temperatura ambiente, la actividad se reducía a la mitad en 14 días y se anulaba en 27.

Indicaciones: Lesiones infecciosas cutáneas, osteomielitis con supuración residual crónica, heridas infectadas, úlceras varicosas y como profiláctico en las quemaduras.

### *Cefalalgia en el paludismo.*

Se hace referencia al artículo de Zeligs, según el cual los violentos y rebeldísimos ataques de cefalalgia que se presentan a veces en el intervalo de los accesos palúdicos, pueden mejorarse mediante la administración oral de 100 mgr. de ácido nicotínico. La mejoría suele durar varios días, al cabo de los cuales se establece la ingestión diaria de 50-100 mgr. del ácido después del desayuno, variando la dosis de acuerdo con el requerimiento individual.

Este suele ser el único remedio que sirve en estas cefaleas, rebeldes a otro tratamiento; se explica su acción por la vasodilatación cerebral, que corregiría la aglutinación y estasis capilar frecuentes en el paludismo cerebral.