Hospital de Niños Roberto del Río,

EL SUMINISTRO DE SULFATHIAZOL EN NIÑOS TUBERCULOSOS

Por el Dr. ALFREDO WIEDERHOLD R.

ERITEMA NUDOSO Y SULFATHIAZOL

En 1943, al finalizar nuestro trabajo sobre "La contribución al estudio del eritema nudoso en la infancia", hicimos una observación que debía ser el punto de partida del presente estudio.

En efecto, se presentaron algunos casos aislados, en que el eritema nudoso tuberculoso apareció en niños que fueron sometidos al suministro de sulfathiazol para tratar alguna otra afección en que se consideraba indicada esta sulfoterapia.

Fué nuestro deseo aclarar la patogenia de este síndrome tuberculotóxico, que nos tenía bastante preocupado. El año pasado, después de leer detenidamente un artículo escrito por un ayudante de la Clínica Pediátrica del Prof. A. Wallgren sobre este tema, se renovó en nosotros el interés por abordar ese estudio.

La observación de ciertos niños tuberculosos, a los cuales se les había suministrado sulfathiazol por razones ajenas a la afección bacilar, nos hicieron meditar sobre los efectos que esta droga pudiera tener en la evolución de la tuberculosis. En realidad, teníamos la impresión que con el suministro de este sulfo-preparado se observara en ciertos enfermos un efecto desfavorable sobre el estado inmunobiológico del organismo tuberculoso. No teníamos algo concreto y objetivo sobre estos fenómenos biológicos y por este motivo se despertó en nosotros la curiosidad de buscar algún camino para orientarnos en esos procesos. Resolvimos recurrir a los métodos, hasta ahora, a nuestra disposición y por todos conocidos.

Algo más de un año dedicamos a este trabajo, y en esta ocasión debemos agradecer a todos los que en forma directa o indirecta nos facilitaron nuestra labor. Entre estas personas mencionaré a los colegas del servicio de broncopulmonares; a la enfermera jefe de esta sección, que activamente trabajó a nuestro lado. Deseamos, también, expresar nuestro reconocimiento a los colaboradores indispensables en este trabajo, como: el Dr. Alfonso Costa en hematología y el Dr. Alberto Guzmán en histopatología.

Queremos agradecer a las Casas "Abbott", "Arditi y Corry" y "Ciba" por habernos proporcionado la cantidad suficiente de droga para realizar todas nuestras experiencias. (La cantidad empleada pasa de 1,800 grs. de droga).

Con el fin de hacer un estudio comparativo, lo más preciso posible de todas las pruebas, podemos decir lo siguiente: la droga fué suministrada a los enfermos puntualmente día y noche bajo la vigilancia directa de la enfermera jefe del servicio de broncopulmonares. La observación clínica de los enfermos la efectuó el que habla, como también la preparación de las soluciones de tuberculina y la lectura de las reacciones correspondientes. La casi totalidad de los hemogramas fueron efectuados por el jefe del Laboratorio, Dr. Alfonso Costa. Los exámenes histopatológicos los realizó todos el jefe del Laboratorio de Anatomía Patológica, Dr. Alberto Guzmán.

Para abordar esta investigación recurrimos a todos los exámenes auxiliares de que actualmente disponemos en la clínica en el estudio de la tuberculosis infantil.

En el servicio de tuberculosis de nuestra clínica pudimos disponer de los enfermos suficientes para realizar este trabajo.

Nuestro plan de investigación fué el siguientes: antes y después del suministro de sulfathiazol.

- 1.—Observación del estado clínico del enfermo.
- 2.—Estudio comparativo de las reacciones tuberculinicas.
- 3.—Estudio comparativo de la velocidad de la sedimentación globular.
- 4.—Hematología comparada antes y después del suministro de la droga.
- 5.—Estudio comparativo histopatológico de las reacciones de Mantoux antes y después de la ingestión del sulfathiazol.

Con este estudio previo abordamos el capítulo: La aparición del eritema nudo en niños con tuberculosis primaria, a los cuales se suministró sulfathiazol.

Las formas de tuberculosis que comprenden nuestras observaciones fueron:

TABLA N° 1

Formas de tuberculosis a las cuales se suministró sulfathiazol.

Tuberculosis de primoinfección	36	a) Complejo primario ganglio- pulmonar	24
		b) Complejo primario con es- crofulosis	4
		c) Complejo primario con tu- berculosis mesenterial	3
		d) Complejo primario ganglio- pulmonar con osteocondri- tis tuberculosa	1
		e) Complejo primario ganglio- pulmonar y mastoiditis tu- berculosa	1
		f) Complejo primario ganglio- pulmonar calcificado y peri- tonitis tuberculosa	1
		g) Complejo primario ganglio- pulmonar calcificado	1
Tuberculosis de reinfección	6	a) Tuberculosis de reinfección	3
		b) Tuberculosis de reinfección cavitaria	2
		c) Tuberculosis de reinfección cicatrizada	1

Respecto a la edad de los enfermos observados, podemos decir que sólo dos eran menores de 3 años y los cuarenta restantes tenían una edad que oscilaba entre 4 y 12 años.

Si analizamos el conjunto de casos sometidos a nuestro estudio, podemos decir que tenemos representada la tuberculosis infantil tal como se presenta habitualmente al médico práctico.

Como se ve, la gran mayoría (36 casos) son formas de primoinfección y la menor parte (6 casos) son de reinfección. Esta es la proporción como se presenta también en la

práctica el eritema nudoso que en realidad es el objeto básico del presente estudio. Con esto queremos decir que en la gran mayoría este síndrome tuberculotóxico se manifiesta en la primoinfección y es habitualmente una manifestación primaria.

1.—Observaciones del estado clínico del enfermo.

En este capítulo nos propusimos observar cómo se comportaba clínicamente el enfermo después del suministro de la droga durante un período más o menos largo y en dosis de 0.10 gr. x kgr. y en dosis de 0.20 gr. x kgr. Anotamos las modificaciones que pudieran verse en estos pacientes. Con el fin de tener una visión de conjunto más amplia, relacionamos la clínica con los exámenes auxiliares habitualmente en uso en el estudio de la tuberculosis.

Con el fin de hacer más esquemática la exposición, damos una tabla explicativa. (Tabla N° 2).

Si analizamos esta tabla, comprobamos que el estado del enfermo, comprendiendo la evolución clínica y los exámenes auxiliares, después del suministro de la droga, es favorable en más de la mitad de los casos.

El estado del enfermo es favorable clínicamente y sólo uno de los exámenes auxiliares es desfavorable, en 16 casos. Consideramos que en este grupo el estado clínico debe predominar sobre los otros exámenes, porque es uno que otro el desfavorable y no todos a la vez. En el grupo en que el peso indicaba un descenso apreciable, habría un caso con peritonitis tuberculosa fibroadhesiva. En estos enfermos estamos acostumbrados a observar bajas de peso de consideración en la clínica de la tuberculosis infantil, de tal manera que tenemos 40 casos sobre 42 estudiados, en que no podemos constatar, por los medios aquí explicados, que el suministro del sulfathiazol haya tenido una influencia desventajosa sobre la tuberculosis.

Respecto al peso de nuestros enfermitos debemos hacer un alcance.

Se puede argumentar que el niño tuberculoso es hidrolábil y, por lo tanto, el peso puede presentar oscilaciones apreciables. Por esta razón, sólo tomamos en cuenta diferencias de más de 500 grs. También podemos señalar un hecho sobre el cual ha llamado la atención en nuestra clínica el Prof. Scroggie. Desde que se introdujo el sulfathiazol en el arsenal terapéutico de los trastornos nutritivos agudos, el

TABLE Nº 2

Evolución clínica y exámenes auxiliares después del suministro del sulfathiazol y en estricta relación con ella (42 casos)

Evolución clínica favorable o indiferente	Peso favorable o estacionario	Temperatura no influenciada desfavorablemente	Sedimentación y recuento globular favorables o iguales	Mantoux favorable	igual o	24 casos
Evolución clínica favorable o indiferente	Peso favorable o estacionario	Temperatura no influenciada desfavorablemente	Recuento globular desfavorable	Mantoux favorable	igual o	4 casos
Evolución clínica favorable o indiferente	Peso favorable o estacionario	Temperatura no influenciada desfavorablemente	Sedimentación desfavorable	Mantoux favorable	igual o	6 casos
Evolución clínica favorable o indiferente	Peso desfavorable	Temperatura no influenciada desfavorablemente	Sedimentación y recuento globular favorable	Mantoux favorable	igual o	2 casos 1 peritonitis fibrosa adhesiva tuberc.
Evolución clínica favorable o indiferente	Peso estacionario	Temperatura no influenciada desfavorablemente	Sedimentación y recuento globular favorables o iguales	Mantoux desfavorable	igual o	4 casos
Evolución clínica desfavorable	Peso desfavorable	Temperatura influenciada desfavorablemente	Sedimentación y recuento globulares desfavorables	Mantoux desfavorable	igual o	2 casos 1 peritonitis tuberculosa fibrocaesosa

Estado del enfermo favorable en su totalidad	24 casos
Estado del enfermo favorable en todo, menos en el recuento globular	4 "
Estado del enfermo favorable en todo, menos la sedimentación	6 "
Estado del enfermo favorable en todo, menos el Mantoux	4 "
Estado del enfermo favorable en todo, menos el peso	2 "

40 casos

Estado del enfermo desfavorable en su totalidad	2 casos
---	---------

mencionado profesor consideró que esta droga tenía una acción de imbibición acuosa de los tejidos del organismo infantil. Esta observación encontró su confirmación en un trabajo que se efectuó en la clínica del Prof. E. Nassau en Afula (Palestina). En efecto, en el número de marzo de 1945 de los "Annales Paediatrici", los autores Deutsch, Goldmann y Nassau publicaron un artículo titulado "Tratamiento de los trastornos nutritivos agudos del lactante". En esta exposición demostraron experimentalmente que el sulfathiazol tenía el más alta poder de imbibición acuosa entre todas las drogas usadas.

Este hecho podrá tal vez contribuir a que exista un cierto número de nuestros enfermos que hayan subido de peso por la administración de la droga.

Nos queda un grupo de 2 casos, en que después del suministro de la droga se haya observado una evolución desfavorable de todo el estado del enfermo, tanto clínico como en los exámenes auxiliares efectuados. Aquí también podemos agregar que uno de los dos enfermos presentaba una peritonitis tuberculosa fibrocásica. En este caso valen las mismas consideraciones que en el anterior.

Observando este cuadro en conjunto podemos decir que en el suministro del sulfathiazol a los enfermos tuberculosos no nos es posible apreciar una acción desfavorable de esta droga sobre el proceso inmunobiológico de la tuberculosis, estudiados con los medios hasta ahora puestos en práctica en nuestros enfermitos.

2.—Estudio comparativo de las reacciones tuberculinicas.

En este capítulo deseamos expresar las observaciones hechas en nuestros enfermitos, a los cuales les efectuamos una reacción de Mantoux al 1 x 1.000 en todos, menos en 2 casos de tuberculosis peritoneal, en que tuvimos que recurrir a concentraciones del 1 x 100 y 1 x 10, respectivamente. La reacción tuberculínica la realizamos antes del suministro del sulfathiazol y anotamos su intensidad basándonos en la infiltración cutánea provocada por la solución de la tuberculina. Para este fin medimos el diámetro de la pápula en 2 sentidos perpendiculares y sacamos el término medio.

Esto mismo hicimos después de haber suministrado la droga por un tiempo más o menos largo y una dosis de sulfathiazol más o menos alta. En realidad, dividimos nuestros pacientes en 2 grupos: un grupo de 23 niños en que se su-

ministraron 0.20 gr. x kgr. de peso, por menos de 13 días y más de 7 días.

En el otro grupo de 19 niños se les dió a los enfermos 0.10 gr. por kgr. de peso, por 21-27 días.

Esta división la hicimos con el objeto de saber si podrá haber alguna diferencia entre una dosis más o menos alta o entre una duración mayor o menor del suministro de la droga. En otros términos, si puede influir el factor tiempo o el factor concentración del agente químico.

Al hacer el estudio comparativo de las pápulas tuberculínicas, consideramos solamente como diferencias de diámetro todas aquéllas que tienen más de 5 mms. Con esto pensamos eliminar el factor error de apreciación.

El resultado ha sido el siguiente:

En el grupo de 23 enfermos en que se suministró el sulfopreparado en dosis de 0.20 gr. y más de 0.20 gr. x kgr. de peso durante 7 a 12 días:

TABLA N° 3

Comparación de las reacciones tuberculínicas.

1er. grupo: 0.20 gr. y más por kgr. de peso durante 7-12 días.

Infiltración menor de la pápula	12 casos
Infiltración más o menos igual de la pápula	5 "
Infiltración mayor de la pápula	6 "
	<hr/> 23 casos

En el grupo de 19 enfermos en que se dió 0.10 gr. x kgr. de peso, durante 21-27 días, obtuvimos el siguiente resultado:

Infiltración menor de la pápula	5 casos
Infiltración más o menos igual de la pápula	10 "
Infiltración mayor de la pápula	4 "
	<hr/> 19 casos

En total tenemos entre los 42 enfermos:

Infiltración menor de la pápula	17 casos
Infiltración más o menos igual de la pápula	15 "
Infiltración mayor de la pápula	10 "

Infiltraciones menores de la pápula o más o menos iguales, tenemos en la misma proporción en ambos grupos, como también las infiltraciones mayores. En estos casos no podemos apreciar una diferencia entre ambos grupos.

Considerando ambos grupos en conjunto, vemos que reacciones tuberculínicas con menor infiltración, después del suministro del sulfathiazol, tenemos, en 17 enfermos, y con infiltración más o menos igual en 15, lo que nos da 32 sobre 42 casos. En el resto las infiltraciones fueron mayores.

Si nosotros recordamos la evolución que siguen los enfermos hospitalizados en el servicio de broncopulmonares, podemos decir que respecto a las reacciones tuberculínicas, pasa algo semejante. En realidad, con las buenas condiciones dietético-higiénicas a que se someten los tuberculosos, las reacciones de Mantoux, en general, tienen tendencia a persistir o a disminuir conjuntamente con la mejoría del enfermo. En una cierta proporción puede haber reacciones mayores que las iniciales. Respecto a esto debemos tener presente la gran inestabilidad de la sensibilidad tuberculínica en el lactante, niño preescolar y escolar. Puede tocar una reacción en el momento en que la sensibilidad aumenta o disminuye y de allí las variaciones posibles. Pero, sin embargo, en nuestros casos estudiados, las tres cuartas partes de los enfermos presentan esta tendencia general de las reacciones a ser iguales o menores. En otros términos, en nuestros pacientes a los cuales se les suministró sulfathiazol, sucedió lo mismo que estamos acostumbrados a ver entre los niños tuberculosos hospitalizados en condiciones normales.

3.—Estudio comparativo de la velocidad de sedimentación globular.

Para realizar este estudio, procedimos en idéntica forma que en el capítulo anterior. También dividimos nuestros enfermitos en los mismos grupos con suministro de sulfathiazol en dosis de 0.20 gr. y más por kgr. de peso durante 7-12 días y en dosis de 0.10 gr. por kgr. de peso durante 21-27 días.

Sólo consideramos como diferente la sedimentación en las comparaciones del suministro de la droga cuando había diferencias mayores a 5 mme. en una hora.

En la tabla siguiente podemos encontrar los resultados obtenidos.

TABLA N° 4

Comparación de las velocidades de sedimentación globular.

1er. grupo: 0.20 gr. x kgr. de peso, durante 7-12 días.

Velocidad de sedimentación menor	8 casos
Velocidad de sedimentación más o menos igual	10 "
Velocidad de sedimentación mayor	5 "
	<hr/>
	23 casos

2º grupo: 0.10 gr. x kgr. de peso durante 21-27 días.

Velocidad de sedimentación menor	16 casos
Velocidad de sedimentación más o menos igual	2 "
Velocidad de sedimentación mayor	1 "
	<hr/>
	19 casos

El resultado total será de los 2 grupos:

Velocidad de sedimentación menor	24 casos
Velocidad de sedimentación más o menos igual	12 "
Velocidad de sedimentación mayor	6 "

Si analizamos estos resultados, nos llama la atención que hay mayor número de casos con velocidad de sedimentación menor en el grupo de 0.10 gr. por kgr. durante un período más largo, o sea, de 21-27 días. Velocidad de sedimentación más o menos igual hay sólo en 2 casos, comparando con el grupo de 0.20 gr. por kgr. Nosotros interpretamos esto por el factor tiempo. Es decir, la velocidad de sedimentación ha declinado mayormente en los de mayor duración en la observación. Sucede igual que en nuestros niños tuberculosos hospitalizados en el servicio en condiciones habituales. En general, valen para este capítulo las mismas consideraciones que para el anterior de las reacciones tuberculinicas.

4.—Hematología comparada antes y después del suministro de la droga.

Nuestra intención primitiva era la de realizar simultáneamente con el estudio hematológico en el enfermo un trabajo experimental en el cuy o en el conejo. Después de revisar la literatura correspondiente a estos últimos trabajos, supi-

mos que son relativamente escasos, a juzgar por la literatura que tuvimos a nuestro alcance, a principios del año pasado. Además, por la somera revisión de esa bibliografía y de la hematología experimental en animales, nos dimos cuenta que existen grandes diferencias de valores hematológicos en un mismo autor y entre diversos investigadores. Esta anarquía y enorme diferencia de valores básicos nos hizo desistir de nuestros propósitos. Nunca habíamos tenido cifras de comparación más o menos precisas. Con esto, nuestros trabajos no habrían tenido valor alguno para un estudio comparativo.

a) Para la determinación de la hemoglobina y del recuento de hematíes, recurrimos a la misma división en dos grupos, como en los dos capítulos precedentes y establecimos la tabla que va a continuación. Antes deseamos dejar esta-

TABLA N° 5

Número de hematíes y porcentaje de hemoglobina.

1er. grupo: 0.10 gr. x kgr. de peso durante 7-12 días.

Aumento de hematíes	2 casos	Aumento de hemoglobina ..	5 casos
Número más o menos igual	17 "	Hemoglobina más o menos	
		igual	12 "
Disminución de hematíes ..	4 "	Disminución de la hemoglo-	
		bina	6 "
<hr/>		<hr/>	
23 casos		23 casos	

2º grupo: 0.10 gr. x kgr. de peso durante 21-27 días.

Aumento de hematíes	2 casos	Aumento de hemoglobina ..	9 casos
Número más o menos igual		Hemoglobina más o menos	
de hematíes	17 "	igual	10 "
Disminución de hematíes ..	8 "	Disminución de hemoglobi-	
		na	10 "
<hr/>		<hr/>	
19 casos		19 casos	

Considerando ambos grupos en conjunto, tenemos:

Aumento de hematíes	4 casos	Aumento de hemoglobina ..	14 casos
Número más o menos igual		Hemoglobina más o menos	
de hematíes	34 "	igual	22 "
Disminución de hematíes ..	4 "	Disminución de hemoglobina	6 "
<hr/>		<hr/>	
42 casos		42 casos	

blécido que en el recuento de los glóbulos rojos consideramos como diferencias aquellas cifras que tenían un valor de 1.000.000 o más glóbulos de aumento o disminución, porque las diferencias menores están todavía dentro de los errores de técnica. En los leucocitos se consideran valores diferenciales sobre los 2.000 glóbulos blancos. En la fórmula son valores diferenciales más de 5 % y en la hemoglobina el mismo porcentaje.

Los hematíes se mantuvieron en su número, o aumentaron en 38 casos y sólo disminuyeron en 4 casos. La hemoglobina se mantuvo o aumentó en 36 casos y sólo disminuyó en 6 casos.

Esta tabla nos dice que considerando el comportamiento del número de hematíes y del porcentaje de hemoglobina, no se puede deducir una acción desventajosa del sulfathiazol sobre estos elementos sanguíneos del niño tuberculoso.

b) El hemograma lo efectuamos en cada enfermo antes del suministro del sulfathiazol en la sangre circulante y simultáneamente la fórmula leucocitaria en la pápula de tuberculina. Después de haber suministrado la droga, se hicieron los mismos exámenes en idénticas condiciones. Con este modo de proceder quisimos averiguar si las dos fórmulas simultáneas antes y después de la ingestión de la droga nos indicarían algo respecto a las modificaciones hematológicas.

En el cuadro siguiente tenemos resumido nuestro resultado en las 168 investigaciones hematológicas realizadas.

CUADRO SOBRE LA HEMATOLOGIA

A) El hemograma de la sangre circulante después del suministro de sulfathiazol mostró las siguientes características generales.

- 1º Se mantiene el número de hematíes.
- 2º Disminuye el número de glóbulos blancos.
- 3º Aumentan los linfocitos.
- 4º Disminuyen los neutrófilos y la desviación a la izquierda.
- 5º Se mantiene el número de monocitos y de eosinófilos (respecto a los eosinófilos podemos decir que la eosinofilia no sirve como elemento comparativo, debido al alto porcentaje de niños parasitados. En realidad, entre 25 enfermos con eosinofilia superior a 5 %, hubo 14 con parasitosis intestinal).

En su conjunto, el hemograma de la sangre circulante, después de la ingestión del sulfathiazol, revela una franca fase de curación linfocitaria ("lymphoizitare Heilphase" de Schilling).

B) Característica hematológica de la sangre de la pápula tuberculínica (Mantoux) en comparación con la sangre circulante.

- 1º La sangre de la pápula presenta un mayor número de leucocitos que la sangre circulante.
- 2º Presenta un franco aumento del número de linfocitos.
- 3º Hay una franca disminución del número de neutrófilos y una moderada disminución de la desviación a la izquierda.
- 4º Se aprecia más o menos la misma proporción de monocitos y de eosinófilos.

C) Comparación de la sangre de la pápula antes y después del suministro del sulfathiazol.

No hay diferencias apreciables entre la sangre de la pápula tuberculínica antes y después del suministro de la droga, puesto que, o bien las células tienen la tendencia a mantenerse en la misma proporción que antes del suministro del sulfathiazol, como es el caso de los monocitos, eosinófilos y la desviación a la izquierda, o no presentan ninguna tendencia definida en un aumento o disminución, como sucede con los linfocitos y los neutrófilos.

Si analizamos este estudio hematológico y lo comparamos con la hematología de la tuberculosis, en condiciones normales y en su evolución espontánea, especialmente en lo que se refiere al hemograma de la sangre circulante, entonces podemos decir que no hay una variación apreciable entre ambos. Por lo menos, podemos considerar que este método de examen muestra que el suministro del sulfathiazol no influye en forma desventajosa sobre la hematología de la evolución de la tuberculosis en el niño.

5.—Estudio comparativo histopatológico de las reacciones tuberculínicas antes y después de la ingestión del sulfathiazol.

Otro procedimiento al cual recurrimos para saber si el suministro del sulfathiazol podría influir en la manera de reaccionar del niño tuberculoso, es el estudio morfológico de

Microfotografía N° 1.

Eduardo A. Complejo primario gangliopulmonar coxitis tbc. Biopsia N° 164/46. Mantoux al 1 x 1,000 a las 72 horas. Antes del suministro del sulfathiazol. Infiltración celular uniforme en todas las capas. Aumento menor.

Microfotografía N° 2.

Eduardo A. Complejo primario gangliopulmonar coxitis tbc. Biopsia N° 206/46. Mantoux al 1 x 1,000 a las 72 horas. Después del suministro del sulfathiazol. Infiltración celular uniforme en todas las capas, pero más intensas. Aumento menor.

Microfotografía N° 3.

Domingo T. Tbc. peritoneal. Biopsia N° 175/46. Mantoux al 1 x 10 a las 72 horas. Antes del suministro del sulfathiazol. Infiltración celular del hipodermo. Aumento mayor.

Microfotografía N° 4.

Domingo T. Tbc. peritoneal. Biopsia N° 213/46. Mantoux al 1 x 10 a las 72 horas. Después del suministro del sulfathiazol. Infiltrados celulares del hipodermo más intensos. Aumento mayor.

las reacciones tuberculínicas. Con este objeto se efectuaron 24 microfotografías por el Dr. Alberto Guzmán, quien hizo el estudio histopatológico correspondiente y personalmente tomó las microfotografías Nos. 1 y 2.

El informe histopatológico emitido por el anatómo-patólogo dice lo siguiente:

a) Antes del suministro del sulfathiazol. — Infiltración inflamatoria desde el dermis subepitelial hasta el tejido graso sub-cutáneo. Hay infiltrados en manguito perivascular y de los anexos de la piel y en parte en pequeños focos en el tejido graso. En su mayoría, los componentes de infiltración inflamatoria corresponden a elementos mononucleares pequeños y medianos. Los leucocitos polinucleares son más bien escasos. En estos infiltrados no se encontraron células gigantes.

b) Después del suministro del sulfathiazol (0.25 gr. x kgr. durante 11 días). — Comparando con la biopsia anterior se aprecian infiltrados inflamatorios de la misma calidad y con la misma distribución. A nuestro juicio, estos infiltrados son más intensos que en el caso precedente, antes del suministro de la droga. En parte también están acompañados de intenso edema que disocia en partes las fibras colágenas del dermis.

El anatómo-patólogo informa lo siguiente:

a) Antes del suministro del sulfathiazol. — Pequeños infiltrados inflamatorios con la misma localización y calidad celular que en el caso anterior. No se encontraron formaciones gigantocelulares.

b) Después de la ingestión del sulfathiazol (0.20 gr. x kgr. durante 12 días). — Los infiltrados inflamatorios presentan la misma distribución que en la biopsia anterior, antes del suministro de la droga, pero de mayor intensidad. Llama la atención el aumento de leucocitos polinucleares y el intenso edema que en parte disocia las fibras colágenas. Los infiltrados inflamatorios se encuentran especialmente en la parte profunda del tejido celular. No se encuentran formaciones gigantocelulares.

(Compárese la infiltración leucocitaria profunda en las microfotografías Nos. 5 y 6).

Respecto a las microfotografías Nos. 7 y 8 el informe histopatológico dice lo siguiente:

Microfotografía N° 5.

Domingo T. Tbc. peritoneal. Biopsia N° 175/46. Mantoux al 1 x 10 a las 72 horas. Antes del suministro del sulfathiazol. Infiltración celular profunda más escasa. Aumento mayor.

Microfotografía N° 6.

Domingo T. Tbc. peritoneal. Biopsia N° 213/46. Mantoux al 1 x 10 a las 72 horas. Después del suministro del sulfathiazol. Infiltración celular profunda más intensa. Aumento mayor.

Microfotografía N° 7.

Heralda D. Complejo primario gangliopulmonar. Escrofulosis. Biopsia N° 184/46. Mantoux al 1 x 1.000 a las 72 horas flictenular. Antes del suministro del sulfathiazol. Infiltrados celulares inflamatorios uniformes y muy intensos. Aumento menor.

Microfotografía N° 8.

Heralda D. Complejo primario gangliopulmonar. Escrofulosis. Biopsia N° 252/46. Mantoux al 1 x 1.000 a las 72 horas flictenular. Después del suministro del sulfathiazol. Infiltrados celulares inflamatorios uniformes en todas las capas. Aumento menor.

a) Antes del suministro del sulfathiazol. — En esa microfotografía N° 7 los infiltrados inflamatorios presentan la misma localización; pero son mucho más intensos que en todos los casos anteriores. Llama la atención la formación de flictenas epidérmicas que presentan un contenido fibrino-leucocitario. Los infiltrados profundos son también ricos en leucocitos polinucleares. No se encuentran formaciones gigantocelulares.

b) Después del suministro de la droga (0.20 gr. x kgr. durante 18 días).

Aquí, en general, la infiltración inflamatoria es igual en calidad, cantidad y distribución. No se encuentran células gigantes.

Estas últimas microfotografías del número 9 al 12 fueron informados por el anatómo-patólogo de la siguiente manera:

a) Antes del suministro del sulfathiazol. — Los infiltrados inflamatorios son más intensos desde la dermis sub-epitelial hasta la profundidad del tejido celular sub-cutáneo. Predominan los elementos de tipo mononuclear, siendo más escasos los leucocitos polinucleares. El edema es escaso y no se encuentran células gigantes.

b) Después de la ingestión de la droga (0.20 gr. x kgr. durante 11 días).

Aquí, los infiltrados son iguales a los anteriores en cuanto a calidad, intensidad y distribución. El edema es escaso.

RESUMEN

En los cortes histológicos de los Mantoux de los niños sometidos a la ingestión del sulfathiazol y que tienen el uno un complejo primario y una coxitis tuberculosa y el otro una tuberculosis peritoneal, se observa una infiltración inflamatoria más intensa y más profunda, comparada con los cortes histológicos de los Mantoux de los mismos niños antes del suministro del sulfathiazol (véase microfotografía desde el N° 1 hasta el N° 6).

Como sólo hay una diferencia cuantitativa en cuanto al infiltrado celular inflamatorio y no una distinta calidad de elementos celulares, no debemos atribuirle una importancia desmesurada. Es sólo cuestión de grado.

Microfotografía N° 9.

Myrna V. Complejo primario ganglio-pulmonar. Escrofulosis. Biopsia N° 212/46. Mantoux al 1 x 1,000 a las 96 horas. Antes del suministro del sulfathiazol. Infiltración celular uniforme muy intensa. Aumento menor.

Microfotografía N° 10.

Myrna V. Complejo primario ganglio-pulmonar. Escrofulosis. Biopsia N° 212/46. Mantoux al 1 x 1,000 a las 96 horas. Antes del suministro del sulfathiazol. Aumento mayor.

Microfotografía N° 11.

Myrna V. Complejo primario ganglio-pulmonar. Escrofulosis. Biopsia N° 297/46. Mantoux al 1 x 1,000 a las 96 horas. Después del suministro del sulfathiazol. Infiltración celular uniforme muy intensa. Aumento menor.

Microfotografía N° 12.

Myrna V. Complejo primario ganglio-pulmonar. Escrofulosis. Biopsia N° 297/46. Mantoux al 1 x 1,000 a las 96 horas. Después del sulfathiazol. Aumento mayor.

En las microfotografías del N° 7 al N° 12 vemos que no hay diferencia de ninguna clase entre los cortes histológicos de la reacción tuberculínica efectuada antes y después del suministro del sulfathiazol.

El estudio morfológico de las reacciones de Mantoux no nos indican modificaciones en la manera de comportarse el organismo tuberculoso frente al suministro del sulfopreparado.

En el transcurso del estudio en particular sobre cada capítulo precedente no pudimos obtener siquiera una impresión somera sobre alguna modificación en el comportamiento del niño tuberculoso frente al sulfopreparado. Pensamos entonces que tal vez aumentando el número de los enfermos sometidos a la investigación y considerando todos estos capítulos en conjunto pudiéramos entrever cierta reacción biológica especial.

Sin embargo, hemos llegado al final de esta parte del estudio biológico en el enfermo tuberculoso, sin observar alguna particularidad apreciable que diferencie al paciente sometido a la acción del sulfathiazol, del niño tuberculoso que no se encuentra bajo la acción de la droga.

Una vez estudiados todos estos métodos que nos sirvieron para investigar la posible modificación reaccional que pudiera presentar el organismo tuberculoso sometido a la ingestión del sulfathiazol, nos dedicaremos al estudio del eritema nudoso frente al mismo sulfopreparado.

LA APARICION DEL ERITEMA NUDOSO TUBERCULOSO EN NIÑOS CON TUBERCULOSIS PRIMARIA QUE INGERIERON SULFATHIAZOL

Antes de exponer nuestra experiencia personal sobre este tema, deseamos presentar algunos datos bibliográficos que pudimos obtener hasta el año pasado.

En 1945 se publicó un trabajo relacionado con el eritema nudoso que se presenta durante el suministro del sulfathiazol. Fué una de las colaboraciones al número especial de la revista "Acta Paediatrica", titulado "Opera Paediatrica". Es una publicación en conmemoración del Centenario de la fundación de la Real Academia Médico-Quirúrgica Carolínica de Estocolmo. El artículo mencionado se titula: "La aparición del eritema nudoso en niños con tuberculosis primaria tratados con sulfathiazol". Relación preliminar.

El autor es Sven-Ivar Rollof, ayudante de la Clínica Pediátrica del Karolinska Institutet y Morrtull Hospital. Estocolmo, Dir. (Prof. A. Wallgren).

El trabajo resumido dice lo siguiente:

Si se observa la aparición del llamado eritema nudoso por sulfathiazol en los adultos, de acuerdo con los casos hasta ahora publicados, se encuentra que esta manifestación cutánea se presenta bajo las mismas condiciones y en asociación con las mismas enfermedades que el tipo corriente de eritema nudoso. Por eso más frecuentemente se observa en la tuberculosis y enfermedades causadas por el estreptococo.

Los daneses Jersild e Iversen, en 1942, fueron los primeros en poner en relación la tuberculosis y eritema nudoso sulfathiazólico. El material de ellos comprendió tanto niños como adultos.

También Löfgren, autor sueco, estudió en 1944-45 el eritema nudoso sulfathiazólico en relación con la infección tuberculosa.

Entre sus casos observados, 25 pacientes recibieron sulfoterapia, 21 de ellos fueron tratados con sulfathiazol. En cuanto a las afecciones más de la mitad eran tuberculosis activas y en un tercio de los casos eran infecciones con estreptococo hemolítico, en los cuales se observó una leve sensibilidad a la tuberculina. Los casos restantes eran también débilmente tuberculinopositivos; pero, por lo demás, de génesis obscura. Löfgren considera que el eritema nudoso es a menudo un fenómeno de sumación entre una enfermedad infecciosa de curso febril y un factor precipitante no específico, como suele serlo la tuberculina, antígeno libre, sulfathiazol, infección catarral aguda, etc.

El dermatólogo suizo Miescher, en 1943, estudió detenidamente el eritema nudoso por Cibazol. Su material de enfermos lo obtuvo de las clínicas Pediátrica y Dermatológica de Zürich.

De acuerdo con Miescher, los exantemas medicamentosos son generalmente independientes de la enfermedad en cuestión, mientras el exantema sulfathiazólico generalmente aparece asociado con enfermedades especiales particularmente, como ya se dijo, en conexión con tuberculosis y las infecciones estreptocócicas.

Miescher, además, examinó histológicamente el eritema nudoso sulfathiazólico y lo agrupó en dos tipos: uno profundo y uno superficial.

El primero de éstos se encuentra en cuatro quintos de los casos observados.

El eritema nudoso de tipo profundo, de acuerdo con todos los autores, muestra un típico cuadro con nódulos de granulaciones y leucocitos, mientras el tipo superficial se parece más a metastasis sépticas de la piel con infiltración leucocitaria preponderante.

Si se le compara con exantema máculopapular medicamentoso se observan considerables diferencias, pues en éste es especialmente la escasez de formaciones granulomatosas y la abundante presencia de linfocitos, mientras los leucocitos se encuentran sólo escasamente.

Cuando se compara otra vez el cuadro histológico del eritema nudoso sulfathiazólico con el eritema nudoso corriente, especialmente el tipo profundo del eritema nudoso por sulfathiazol, los hallazgos histológicos son idénticos.

En vista del complicado cuadro histológico con nódulos granulomatosos y células gigantes, Miescher duda si estas complicadas estructuras pudiesen aparecer durante el breve intervalo que transcurre entre el suministro del sulfathiazol y la manifestación del eritema nudoso. El supone que las formaciones granulomatosas, clínicamente no visibles, están ubicadas en el subcutis y cuando se suministra el sulfathiazol, estas formaciones son activadas y se manifiestan por el eritema nudoso. El sulfathiazol aparentemente actúa como un catalizador para esas formaciones. O bien, por la acción del sulfathiazol una cantidad de productos bacterianos inunda la sangre y da comienzo a la reacción alérgica.

Miescher investigó algunos de sus casos respecto a la sensibilidad cutánea al sulfathiazol sin obtener un resultado positivo en ninguno de sus ejemplos.

Este autor considera que el exantema por cibazol es causado por productos alérgicos y tóxicos-bacterianos que han sido generados o activados por el sulfathiazol.

Los casos estudiados por Sven-Ivar Rollof incluyen sólo enfermos tuberculino-positivos que en 1944 han sido tratados con sulfathiazol, con el objeto de determinar bajo qué condiciones el eritema nudoso puede ser provocado.

Este autor no efectúa biopsias de las eflorescencias del eritema nudoso, porque los investigadores Jersild e Iversen, en 1942; Miescher, en 1943, y Löfgren, en 1944, realizaron estudios sobre la estructura anatómica del eritema nudoso por

sulfathiazol que pueden ser considerados como muy acertados.

No se efectuaron estudios sobre el eritema nudoso en lactantes, porque el caso más joven era de 1 y medio año. "Una regla sin excepción conocida, según Wallgren, es que los lactantes tuberculosos nunca presentan eritema nudoso durante su fiebre de invasión".

El autor hizo sus estudios sobre 33 casos de tuberculosis primaria tratada con sulfathiazol. El cree que el eritema nudoso fué provocado en 12 de sus observaciones. Según su experiencia le parece que el sulfathiazol puede provocarlo.

Eritema nudoso primario sólo aparece en casos recientes de tuberculosis primaria y en aquel estado del proceso tuberculoso en que ocurre el viraje de la tuberculino-negatividad a tuberculino-positividad. Es justamente en este estado de la aparición de la sensibilidad tuberculínica que el eritema nudoso aparece. Si el eritema nudoso es provocado en un proceso tuberculoso antiguo, nosotros debemos considerarlo evidentemente como una recaída genuina, o es el efecto de la sensibilización por sulfathiazol.

Todo el material de eritema nudoso examinado por el autor Ivar Rollof es el siguiente:

De los 170 casos recientes de tuberculosis primaria,	
75 tuvieron eritema nudoso	42,9 %
135 de estos 170 niños no fueron tratados con	
sulfathiazol y de ellos 44 tuvieron eritema	
nudoso	34,5 %
De los 35 casos restantes que recibieron tratamiento	
con sulfathiazol, 24 tuvieron eritema nudoso	68,6 %
De los 788 casos tuberculino negativos tratados con	
sulfathiazol y cuya edad fluctuaba entre 1-15	
años, que han sido tratados por ciertas enfer-	
medades febriles, 8 tuvieron eritema nudoso	1,0 %

Estas tablas demuestran que el eritema nudoso en relación con un tratamiento de sulfathiazol en una afección febril en los niños, con muy pocas excepciones, es atribuible a la infección tuberculosa reciente.

El autor llega a la conclusión que el eritema nudoso está latente en el subcutis y se manifiesta por el efecto catalizador del sulfathiazol.

NUESTRA EXPERIENCIA SOBRE ERITEMA NUDOSO EN RELACION CON SULFATHIAZOL

Antes de entrar en materia deseamos dejar establecido previamente un hecho, expuesto ya en nuestra tesis "Contribución al estudio del eritema nudoso en la infancia", que nos servirá como punto de comparación con la literatura nórdica. En Suecia, por cada 25 niños hospitalizados, se presenta un eritema nudoso y en nuestro hospital, como no pudimos obtener un dato muy exacto, calculamos que por cada 280-300 niños que ingresan al establecimiento, se observa un caso de eritema contusiforme. De aquí podemos deducir la considerable frecuencia que este síndrome tiene en los países escandinavos comparado con el nuestro. Por este motivo, podemos presentar sólo 12 casos de niños en que apareció el eritema nudoso tuberculoso durante el suministro del sulfathiazol.

Antes que nada nos interesa saber si el eritema nudoso tuberculoso entre nosotros se presenta con mayor frecuencia ahora en que está tan considerablemente difundido el uso de los sulfopreparados, en relación con la era anterior a la quimioterapia.

Para formarnos una idea al respecto, estudiamos todos los enfermos de tuberculosis que observamos durante el año 1945, en nuestra Policlínica de Medicina "Roberto del Río". Posteriormente estos niños, una vez comprobada la lesión tuberculosa, fueron trasladados a la Policlínica de Broncopulmonares.

El cuadro siguiente nos presentará en forma objetiva este capítulo:

TABLA Nº 1

Enfermos tuberculosos observados en la Policlínica de Medicina durante todo el año 1945: 423 casos.

Motivos del uso del sulfathiazol	Enterocolitis inicial . . .	16 casos
	Dispepsia	13 "
	Broncopneumonía	9 "
	Estado gripal	8 "
	Pneumonía	3 "
	Amigdalitis	2 "
	Forunculosis, d e r r ame pleural, diarrea, adenitis y otitis supurada	5 "
		<hr/> 56 casos

Eritemas nudosos en total en 1945	36 casos
Eritemas nudosos post-sarampión	20 "
Eritemas nudosos no post-sarampión	16 "
Eritemas nudosos en relación con suministro de sulfathiazol	4 "

Si analizamos la tabla precedente se nos presenta el hecho de que 56 de los 423 enfermos fueron tratados con sulfathiazol. Si ahora buscamos los motivos que indujeron a los médicos a aplicar esta droga, nos llama la atención un hecho interesante: en la ficha correspondiente el diagnóstico de enterocolitis lo encontramos en 16 casos y el de (diarreas) dispepsia en 13 enfermos. Pues bien, los pacientes fueron observados por diferentes médicos. Después de 3 a 5 ó 6 días de ineficacia del sulfathiazol y de régimen-dietético correspondiente, los colegas investigaron la tuberculosis.

Es interesante constatar que en todos estos 29 niños las reacciones tuberculosas fueron positivas y la radiología acusaba en su totalidad un complejo primario gangliopulmonar. Por lo tanto, estábamos en presencia de manifestaciones gastrointestinales que clínicamente indicaban el paso del organismo infantil del estado prealérgico al estado alérgico. Estas son las manifestaciones que nosotros llamamos dispepsias y enterocolitis "iniciales" en la primo-infección tuberculosa infantil. Para mayores detalles véase el trabajo titulado "Diarreas en lactantes tuberculosos", que el autor presentó al Primer Congreso de la Confederación Sud Americana de Sociedades de Pediatría en 1944 y que fué publicado en números especiales de la "Revista Chilena" de Pediatría en el N° 7 del tomo XVI, de 1945. Entre nuestros enfermitos, además de lactantes, había también algunos preescolares. De tal manera que también en esta edad suelen presentarse las por nosotros llamadas "diarreas iniciales" de la primoinfección tuberculosa.

Durante todo el año 1945 observamos 36 casos de eritema nudoso tuberculoso. Como en ese año hubo una gran epidemia de sarampión, 20 eritemas contusiformes eran post-morbilosos, primarios la mayoría y post-primarios la minoría.

A estos casos ya nos referimos en el trabajo sobre "El sarampión en la práctica de la Policlínica", que fué publicado por el autor en colaboración con la Dra. A. Padilla y el Dr. Alfonso Costa en los Archivos del Hospital Roberto

del Río en el número de marzo de 1947. No volveremos sobre esas observaciones, de tal manera que nos quedan sólo 16 casos de eritema nudoso no en relación con el sarampión. De estos 16 casos observamos sólo 4, a los cuales se les había suministrado sulfathiazol.

Si tenemos presente que entre 423 casos de tuberculosis fueron tratados con sulfathiazol por otras afecciones intercurrentes 56 niños y de éstos sólo 4 presentaron eritema nudoso, podemos decir que es un porcentaje muy pequeño.

En ningún caso podemos hablar de un aumento de los eritemas nudosos tuberculosos por el uso del sulfathiazol.

No ha sucedido entre nuestros enfermos lo que el autor sueco ha encontrado entre sus pacientes. Como vimos más arriba, Sven-Ivan Rollof, entre 35 casos de tuberculosis primaria que recibieron sulfathiazol, 24 tuvieron eritema nudoso, lo que da un 68,6 %.

Si tomáramos nuestros 56 enfermos que recibieron esta droga y de ellos sólo 4 tuvieron eritema nudoso, tendríamos un 7,1 %.

En este capítulo vemos que por el uso del sulfathiazol no ha aumentado entre nosotros la frecuencia del eritema nudoso, lo que no corresponde a la impresión que se podría tener al respecto.

OBSERVACIONES DE ERITEMA NUDOSO EN RELACION CON EL SULFATHIAZOL

Todos nuestros 12 enfermitos tenían una tuberculosis de primoinfección, menos el mayor de todos (13 años), que padecía de una tuberculosis de reinfección al aparecer el eritema nudoso.

En las páginas 636-637 presentamos la tabla que resumirá todos los casos observados desde 1944-1946.

Si analizamos esta tabla respecto a las afecciones que motivan la prescripción del sulfathiazol, podemos decir lo siguiente: En 5 casos hubo angina o amigdalitis, en 2 casos un estado febril indeterminado de 7 y 12 días de duración antes de aparecer el eritema contusiforme. Hubo un caso con estado gripal y dispepsia en un lactante de 16 meses, 1 caso era una adenopatía submaxilar; hubo, además, una neumonía y una enferma tuberculosa que ya presentaba un absceso pulmonar. Por último, un eritema nudoso post-primario apareció a raíz de la experiencia que hicimos en el servicio, suministrando sulfathiazol en dosis de 0.25 gr. x kgr.

Fuera del último caso podemos decir que en todos los demás, la afección que motivó la ingestión de la droga, podemos considerarla como una manifestación de sensibilización de las mucosas respiratorias en unos, y bronquial, alveolar, en otros y una adenitis como adenopatía satélite de un complejo primario. Así resultó, después, en el estudio posterior, en el caso del eritema nudoso, por chancro extrapulmonar, en el que el B. de Koch penetró por un molar obturado (Este caso fué publicado en nuestra tesis sobre "Contribución al estudio del eritema nudoso en la infancia").

En la literatura hay descrito por Nobecourt en el *American Journal of Diseases of Children*, vol. 52, pág. 930, de 1936, un caso de eritema nudoso en el curso de un absceso pulmonar. De tal manera que ya existe el precedente que puede presentarse un eritema nudoso en un absceso del pulmón, sin que medie el suministro del sulfathiazol, por cuanto esa observación es anterior a la era de la quimioterapia.

De los 12 casos descritos, quedará sólo uno que nos haría pensar en la relación más o menos directa que podría tener la aparición del eritema nudoso en la ingestión del sulfathiazol. Se trata de la niña con la primo-infección, que durante su hospitalización recibió la droga en cantidad de 0.25 gr. x kgr., como experiencia que estábamos realizando. No mediaba ninguna afección intercurrente que pudiera explicar esas oscilaciones bruscas de la sensibilidad tuberculínica que explicaran la aparición del eritema nudoso. En otras palabras, que aquí el sulfathiazol hace las veces de una afección intercurrente anergizante.

Hasta qué grado influyen en la génesis del eritema nudoso las afecciones intercurrentes mencionadas y en qué forma contribuye a ello el sulfathiazol, que con los medios a nuestro alcance no lo pudimos evidenciar o de qué manera pueden favorecerlo ambos factores, a la vez; eso no lo sabemos ni tenemos medio para demostrarlo.

El autor sueco Sven-Ivar Rollof considera que el eritema nudoso está latente en el subcutis y se hace evidente por el efecto catalizador del sulfathiazol. Teóricamente podríamos pensar como él; pero no tenemos ningún método biológico para comprobarlo.

Esto es así, porque en la inmunobiología de la tuberculosis hay todavía muchos vacíos y muchos fenómenos vitales que todavía ignoramos. En otras palabras, los medios de que actualmente disponemos no nos permiten apreciar y descubrir

TABLA N° 2

Observaciones de eritema nudoso aparecido durante el suministro de sulfathiazol.

Obs. N°	Nombre	Edad	Enfermedad que motiva el suministro de sulfathiazol	Eritema nudoso apareció a los días de suministro de la droga	Dosis de droga suministrada	Evolución posterior	Reacción tuberculínica tuberculosis anterior y posterior
1.—	Mario A. G.	6 años	Adenopatía submaxilar derecha	6 días	12 gramos	Buena	Petruschky flictenular. A nitis submaxilar supurada con B. de Koch.
2.—	Rodolfo A.	2 años 3 meses	Angina	48 horas	6 gramos	Buena	Mantoux 1 x 1,000 (+) Adenopatía hilar izq.
3.—	Luis N. P.	9 años	Angina pultácea	4 días	12 gramos	Buena	Mantoux 1 x 10,000 (++++). Adenopatía hilar derecha
4.—	Nicanor A.	10 años	Angina catarral	3 días	12 gramos	Buena	Mantoux 1 x 10,000 (++++). Adenopatía hilar izquierda
5.—	Nora M.	11 años	Absceso pulmonar (en una tbc. de primo-infección)	4 días (E. N. post-primario)	24 gramos	Regular	Mantoux 1 x 10,000 (++++). Tbc. de primo-infección

6.—Fidelisa F.	1 año 4 meses	Estado gripal. dispepsia inicial	5 días	7.50 gramos	Buena	Mantoux 1 x 10.00 (+). Adenopatía hiliar izquierda
7.—Guillermina F.	5 años 6 meses	Pneumonía	30 horas	2.50 gramos	Buena	Mantoux 1 x 10.000 Fl. tenular. Adenopatía tumo- ral izq. consecutiva al e- tema nudoso.
8.—Manuel F.	4 años 6 meses	Amigdalitis. adenopatía cervical	2 días	7 gramos	Buena. cervical	Adenp. crónica Mantoux 1 x 10.00 (+++). Sedim. 65 m.
9.—Alfredo A.	5 años	Estado febril de 12 días de duración	3 días	3 gramos	Buena	Mantoux 1 x 10.00 (+-). Adenopatía hiliar derecha
10.—Mónica C.	4 años	Estado febril de 7 días de duración	6 días	15 gramos	Buena	Mantoux 1 x 10.00 (+++). Gran adenop- tía hiliar derecha
11.—Lucrecia R.	10 años 4 meses	Experiencia con sulfathia- zol en el servicio. (En una tbc. de primo-infección).	2 días (E. N. post-prim- ario)	15 gramos	Buena	Mantoux 1 x 10.00 (+++). Adenopatía hiliar izquierda
12.—Brunilda Z.	13 años	Angina. En una tbc. de re- infección exudativa bilat.).	48 horas	6 gramos	Buena	Mantoux 1 x 10.00 (+). Tbc. de reinfección exudativa
13.—Nieves S.	30 años	Anexitis	4 días	23 gramos	Deficiente	Operación dió tbc. anexi- fistulizada al recto.

los procesos íntimos de la inmunobiología tuberculosa tan intrincada y tan lejos todavía a nuestro alcance.

Podemos resumir estas observaciones del eritema nudoso en relación con el sulfathiazol de la siguiente manera: Con una sola excepción podemos considerar que en nuestros pacientes el eritema contusiforme coincide en su aparición habitual con el suministro de droga en dosis más o menos alta y durante un tiempo mayor o menor.

LA HISTOPATOLOGIA DEL ERITEMA NUDOSO EN RELACION CON LA INGESTION DE SULFATHIAZOL

Como ya lo vimos en el resumen bibliográfico, el estudio histopatológico de eritema que aparece en un tuberculoso por sulfathiazol fué efectuado por primera vez por los investigadores Jersild e Iversen en 1942.

En 1943, el dermatólogo Miescher hizo el estudio anatómo-patológico en 4 casos y describe los dos tipos ya mencionados. Löfgren también se ocupó de estos trabajos en 1944.

Por nuestra parte teníamos el deseo de abordar también este estudio y el año pasado el Dr. A. Guzmán efectuó los primeros exámenes histopatológicos en este tipo de eritema nudoso. Con este fin se efectuaron las biopsias de los nódulos contusiformes en 4 enfermos. De estas muestras, el Dr. Guzmán realizó una gran cantidad de cortes histopatológicos y en persona tomó 12 microfotografías. Sólo presentamos 4 de ellas, porque las demás no son sino la repetición de estas preparaciones microscópicas.

Insertamos el trabajo con que el Dr. Alberto Guzmán contribuyó a esta exposición (Microfotografías 13 y 14).

En estas preparaciones histopatológicas que corresponden a un eritema nudoso post-primario aparecido durante el suministro del sulfathiazol, se observa lo siguiente, al examen microscópico:

Los infiltrados celulares inflamatorios se distribuyen desde el corión subepitelial hasta el tejido grasoso profundo, donde aparecen bastante difusos. En cambio, los infiltrados del corión son perivasculares y presentan células de tipo linfóide y polinucleares. Llama también la atención una proliferación de las células adventiciales y, además, tumefacción de los endotelios vasculares. En general, los infiltrados van acom-

Microfotografía N° 13.

Lucresia R. Tuberculosis primaria gangliopulmonar. Eritema nudoso con sulfathiazol post-primario. Biopsia N° 432/46. Aumento menor.

Microfotografía N° 14.

Lucresia R. Tuberculosis primaria gangliopulmonar. Eritema nudoso con sulfathiazol post-primario. Biopsia N° 432/46. Aumento mayor. Formación gigantocelular e infiltración linfocitaria del tejido adiposo.

Microfotografía N° 15.

Guillermina F. Tuberculosis de primo-infección. Eritema nudoso primario con sulfathiazol. Biopsia N° 409/46. Infiltración del tejido celular sub-cutáneo con formación gigantocelular. Aumento menor.

Microfotografía N° 16.

Guillermina F. Tuberculosis de primo-infección. Eritema nudoso primario con sulfathiazol. Biopsia N° 409/46. Infiltración del tejido celular sub-cutáneo con formación gigantocelular. Aumento mayor.

pañados de edema e intensa congestión. En algunos de estos infiltrados se presentan algunas formaciones gigantocelulares.

Fuera del edema del tejido conjuntivo no encontramos alteraciones especiales de éste ni de la grasa (no se encontró necrosis de la grasa).

Biopsia Nº 350/46. Mónica C.

Como en el caso anterior notamos los mismos infiltrados intensos de leucocitos polinucleares en la profundidad tanto en el tejido conjuntivo profundo como en el graso.

Biopsia Nº 409/46. Guillermina F.

En este caso se encuentran las mismas alteraciones, eso sí que llama la atención la intensidad, la gran extensión y la profundidad de los infiltrados.

Biopsia Nº 439/46. Brunilda Z.

En esta preparación los infiltrados son muy escasos. Se presentan sólo en el dermis y ellos no se extienden, o sólo muy escasamente, hacia la profundidad. En los infiltrados no se aprecian leucocitos polinucleares, o son muy escasos.

Estas cuatro biopsias no presentan diferencias apreciables en su calidad. Es sólo cuestión de mayor o menor intensidad lo que depende de la mayor o menor antigüedad del nódulo eritematoso. Este mismo fenómeno lo observamos también en el trabajo histopatológico que efectuamos sobre eritema nudoso tuberculoso habitual, que no estaba en relación con la ingestión del sulfathiazol.

Resumen de la histopatología. — Desde el punto de vista morfológico resulta muy difícil diferenciar estas preparaciones de las que observamos en nuestra colección anterior de eritema nudoso. Se puede exceptuar la observación en el trabajo anterior de eritema nudoso, en que se encontró necrosis del tejido graso (1 entre 32 observaciones). Probablemente si tuviéramos un mayor número de biopsias en el presente trabajo, también podríamos observarla morfológicamente, pues no habría diferencia histopatológica apreciable.

RESUMEN

Se desea contribuir al esclarecimiento de la patogenia del eritema nudoso tuberculoso que se presenta con el suministro de sulfathiazol. Con el objeto de investigar la patogenia de eritema contusiforme, se recurre a la observación de 42 casos de enfermos tuberculosos, a los cuales se suministró el sulfathiazol. Para ello se recurre al estudio comparado antes y después del suministro del sulfopreparado, a los siguientes medios clínicos y de laboratorio a nuestro alcance.

- 1º Observación del estado clínico del enfermo.
- 2º Las reacciones tuberculínicas.
- 3º Velocidad de sedimentación globular.
- 4º Hematología de la sangre circulante y de la pápula de la reacción tuberculínica.
- 5º Estudio histopatológico de las reacciones de Mantoux.

En ninguna de esta serie de pruebas se pudo observar una modificación apreciable después de la ingestión de la droga.

En la segunda parte se estudia el eritema nudoso tuberculoso que aparece con la ingestión del sulfathiazol. De ello vemos que la frecuencia de este eritema contusiforme no ha aumentado entre nosotros con el uso de la quimioterapia.

Entre 56 casos de tuberculosis primaria que recibieron sulfathiazol sólo hubo 4 eritemas nudosos.

Por las afecciones intercurrentes que motivan el suministro de la droga, nos parecería que esta manifestación cutánea tuberculotóxica coincide con la ingestión del sulfopreparado.

La histopatología del eritema nudoso que aparece simultáneamente en el tuberculoso con el suministro de sulfathiazol, que fué observada por nosotros, no presenta diferencias morfológicas con la anatomía patológica del eritema nudoso contusiforme habitual.

Consideramos que los medios a nuestro alcance en la actualidad no nos permiten avaluar la inmunobiología de la tuberculosis. A veces, el clínico tiene la impresión de que el sulfathiazol ejerce una reacción desventajosa sobre la reacción biológica inmunitaria del niño tuberculoso. Desgraciadamente no podemos demostrarlo, porque no tenemos los elementos a nuestro alcance para descubrir los complicados e intrincados fenómenos que constituyen la inmunobiología de la tuberculosis infantil.

Summary.

The author carefully studied the etiology of erythema nodosum in forty-two cases of tuberculosis that recieved experimentally sulfathiazole. A comparative study was performed before and after the administration of the sulfa drug. No modification was obtained in the clinical and laboratory test after the sulfathiazole ingestion.

In the second part, the erythema nodosum that appears after the administration of sulfathiazole is studied. In fifty-six cases of primary tuberculosis that recieved sulfa drug, only four cases of erythema nodosum were reported.

The histo-patology study of the erythema nodosum that appears in the tuberculosis child after the ingestion of sulfathiazole presents no difference with the usual erythema nodosum encountered concomitantly with primary tuberculosis.