EL SANIPIROL ASOCIADO A LA ESTREPTOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Por el Dr. PATRICIO OLIVOS

(Hospital L. Calvo Mackenna. Clínica Pediátrica del Prof. A. Ariztia).

Las experiencias *in vitro* e *in vivo* con la estreptomicina confirmaron los resultados sobre la capacidad bacteriostática de esta sustancia contra el bacilo de Koch. Sin embargo, a medida que la experiencia clínica se hizo más amplia, se fué afirmando la impresión, que si bien la terapéutica estreptomicínica podía proporcionar enormes satisfacciones en la tuberculosis, no era eficaz en todas las formas de esta enfermedad.

Diversas investigaciones han mostrado que la razón de esta ineficacia reside en que esta sustancia antibiótica no cumple siempre las condiciones físico-químicas necesarias para una acción útil sobre un foco tuberculoso. Estas causas pueden sintetizarse en:

1) Influencia del $\text{PH}^{1, 2, 7}$. Está perfectamente comprobado que la actividad de la estreptomicina varía con las concentraciones de Hidrogeniones del medio, en tal forma, que necesita un medio alcalino para su acción bacteriostática. Ahora bien, todo proceso inflamatorio, y tal es la condición en la lesión tuberculosa, tiene un PH ácido, lo que reduce su efectividad.

2) Presencia de materia lipoídea en las lesiones^{1, 2, 7}. La estreptomicina es una sustancia soluble en agua e insoluble en lípidos. Es sabido que las lesiones caseosas tienen un alto contenido lipídico en donde la estreptomicina podrá difundir sólo escasamente, y aun difundiendo, al

no solubilizar difícilmente se pondrá en contacto con los bacilos.

3) A la no existencia de vasos en algunas lesiones^{1, 7}. Parece ser necesaria la presencia y el estado normal de capilares y demás vasos para que la estreptomicina llegue en la cantidad necesaria para actuar sobre el bacilo de Koch. La falta de vasos en las lesiones caseosas, podría explicar la ineficacia de la droga en este proceso.

Agreguemos, además, confirmaciones de que la actividad bacteriostática de la estreptomicina baja a medida que aumenta el número de bacilos en las lesiones^{1, 7} y la diferencia en la distribución de esta sustancia en los tejidos^{1, 6, 7, 8}, de tal modo que alcanza niveles apreciables en el riñón, medianos en el pulmón, escasos en el líquido céfalo raquídeo y nulos en el cerebro e hígado, explicando el nivel decreciente en estos órganos su menor efectividad.

Por último, y más importante que las causas anteriores, parece ser el de la resistencia adquirida del bacilo de Koch para la estreptomicina^{1, 4, 5, 7}, hecho comprobado por innumerables investigadores en experimentaciones *in vitro* e *in vivo*. En el momento actual y con la experiencia recogida, puede expresarse que la resistencia aparece, por lo menos, en 2/3 de los pacientes y en un plazo de más o menos 4 meses. Concordante con este modo de pensar está el hecho de encontrar bacilos resistentes en pacientes que

han sufrido la extensión de su enfermedad durante las últimas fases del tratamiento y la persistencia o extensión de algunos focos cuando se intenta una segunda cura.

De aquí el interés de buscar sustancias de capacidad antibiótica sobre el bacilo de Koch, y que asociadas a la estreptomycin, aumenten su efecto antimicrobiano, ya sea por sumación o potenciación de acción.

Entre estas sustancias, son numerosas las comunicaciones que relatan la acción bacteriostática *in vitro* e *in vivo* sobre el bacilo de Koch del PAS, como también del éxito clínico obtenido con este agente, en diversas formas de tuberculosis.

Este PAS fué también sintetizado en Chile por el Instituto Sanitas, con el nombre de Sanipírol. A fines del año 46 y en el 47 fué usado en el servicio de Broncopulmonares del Hospital del Salvador en algunos casos de tuberculosis, sin éxito aparente¹. Posteriormente, en este año, fué comunicado a la Sociedad Médica por Arturo Rodríguez¹, un caso de tuberculosis aguda pulmonar cavitaria, tratada previamente sólo con estreptomycin, sin resolución de las lesiones caseosas pulmonares, y que asociada con el sanipírol, produjo un éxito rotundo. Fué precisamente a raíz de esta publicación que se decidió usarlo en nuestros enfermos tuberculosos, y de cuyos resultados queremos dar cuenta.

Brevemente, antes de relatar nuestra casuística, expondremos la revisión bibliográfica que hemos hecho sobre el PAS. En el año 1940, un bioquímico americano, F. Berheim^{7, 9, 10}, demostró que el ácido salicílico y benzoico, específicamente estimulaban la respiración del bacilo tuberculoso, y un hecho paradójico, probaban detener con cierta intensidad el crecimiento de este germen. Partiendo de estas observaciones, Lehmann³ planeó el introducir o cambiar diferentes grupos químicos en la molécula de ácido salicílico, obteniendo, de esta manera, alrededor de sesenta derivados, y de entre éstos, el PAS probó ser el de mayor ca-

pacidad bacteriostática para el bacilo de Koch. Conocida la estructura del PAS, el segundo paso era pesquisar a qué grupos químicos de la estructura de esta droga estaba conectado el efecto bacteriostático y ver si había posibilidad eventual de obtener sustancias aun más activas por alteración de su configuración química, por desplazamiento o remoción de alguno de los tres grupos del PAS: carboxilo - hidroxil - amino.

Revisando la figura N° 1 puede fácilmente comprenderse que el grupo (OH) hidroxilo, desplaza su mayor efecto bacteriostático en posición 2 (orto), o sea, como vecino inmediato del grupo carboxilo, mientras que el grupo amino hace lo mismo, siempre que esté colocado lo más distante del grupo carboxilo. (Posición 4). Teóricamente se pensó que el ácido 4 amino 2 hidroxibenzoico mostraría el mejor efecto frenador. Fué exactamente lo que sucedió (figura N° 2) y que cualquier cambio en la posición de los grupos antes mencionados, reducía apreciablemente su actividad. Por último, cualquier reemplazo del grupo carboxilo disminuía y hasta hacía desaparecer su actividad. Esto significa que la actividad bacteriostática del PAS está específicamente ligada a la de su configuración química.

En esta relación hemos dejado sentado que el PAS tiene una acción bacteriostática, lo que significa que es incapaz de matar al bacterio, pudiendo sólo detener su crecimiento. Ocurre entonces que deja a las defensas orgánicas el trabajo de destruir los gérmenes. Esto significa, a su vez, que solamente un efecto leve puede esperarse en pacientes gravemente enfermos, y por otra parte, que el tratamiento con esta droga debe iniciarse en las primeras fases de la enfermedad, antes del posible agotamiento de la capacidad defensiva del organismo.

Titulación.— El método usado para las determinaciones cuantitativas del PAS seguído por Alin y col.², se basa en los mismos principios y fundamentos que el empleado en los sulfaderivados. En efec-

to, el reactivo de Erlich (dimetilamino-benzaldeído) forma con el grupo amino del PAS una reacción del color amarillo. Por su parte, autores americanos¹¹, basados en que es una sustancia altamente fluorescente, lo determinan por un método espectrofotométrico.

Absorción, distribución y excreción del PAS^{11 12}. En este capítulo trataremos de sintetizar lo fundamental sobre su farmacología, estudiando:

Concentración en sangre. — Para estas determinaciones, Alin y col. han usado muestras de sangre capilar obtenida de los dedos. Posteriormente tomaron sangre de la vena cubital y comparados con controles de sangre capilar, han dado concentraciones sanguíneas sensiblemente iguales para ambos métodos. En general, cualquiera que sea la vía de administración, intravenosa, intramuscular o vía oral, la curva de distribución en la sangre es la misma, de tal modo que en más o menos quince minutos, 70 % del compuesto está presente en el plasma, para disminuir hasta casi desaparecer a las cuatro horas. Esta velocidad de excreción sugiere la necesidad para mantener un nivel sanguíneo útil, que la administración del preparado se haga cada cuatro horas. Lehman⁹, con dosis de catorce gramos dados en forma fraccionada al ser humano, obtiene concentraciones entre 3 y 6 mg. por ciento en forma constante en la mayor parte del día.

Distribución. — El PAS penetra sólo escasamente en el glóbulo rojo. La distribución sólo se conoce por la experimentación animal en ratas¹¹, a las que daban 200 mg. de PAS por kilo de peso, siendo sacrificadas por grupos, inmediatamente, y luego a los 15 minutos 2 y 4 horas. Los resultados indican que las más altas concentraciones se obtienen en los riñones luego en los pulmones e hígado. Estos niveles cayeron rápidamente y a las cuatro horas prácticamente no se pudo determinar presencia de PAS en ningún tejido, excepto el tubo gastrointestinal, indicando que no se produce almacenamiento de la droga.

Alin y col. citan un paciente en que la concentración de PAS en el exudado pleural fué casi la misma que presentaba en la sangre. En otro enfermo encontraron en el líquido céfalo raquídeo, un nivel del 40 a 60 % del que tenía en la sangre.

Excreción. — Se hace principalmente por la vía urinaria. Estudios experimentales en la especie humana, ratas y perros, certifican que alrededor del 80 % de la dosis total administrada puede ser pesquisada en la orina dentro de 10 horas después de la administración. Alin y Erdei encuentran en la orina concentraciones de 500 a 900 mg. por 100 cc. de orina. El hecho de encontrar esta alta concentración urinaria sugiere su empleo en casos de tuberculosis renal.

En la especie humana, el PAS es eliminado en su mayor parte en forma conjugada (acetilada). Este hecho puede ser de la mayor importancia, porque se ha encontrado que el PAS es casi insoluble en ácido y su solubilidad crece a medida que el PH también sube. Con el objeto de disminuir al máximo los riesgos de una posible cristalluria y consecuente daño renal en los pacientes tuberculosos que van a recibir altas dosis del PAS por un largo período, parece sabio administrar el compuesto en forma de sal sódica, o con cantidades convenientes de bicarbonato de sodio.

Toxicidad. — Después de revisar los efectos producidos sobre los animales de experimentación, necesariamente hay que concluir que es una sustancia no tóxica para las ratas y conejos. Lehman⁹, en sus experiencias, relata un efecto tóxico para los cuyes y consistentes en síntomas y signos semejantes a una avitaminosis B. Experiencias posteriores de Feldman (citado por Erdei), administrando también a cuyes el PAS por espacio de 112 días, no observó efecto tóxico alguno. La causa de estas contradicciones está en que la síntesis del producto es muy difícil y las técnicas muy distintas, lo que hace posible que la toxicidad se deba a impurezas de algún preparado.

Respecto a la toxicidad en la especie humana, Alin y col.¹², en 11 enfermos que trataron con dosis de 14 g. al día y por espacio de 1 a 6 meses, y en los que estudiaron eventuales efectos tóxicos sobre la sangre, órganos hematopoyéticos, hígado y riñones, relatan un caso con reacción de Takata Ara positiva, y baja excreción en la prueba de ácido hipúrico. En este paciente se hizo una biopsia hepática, comprobando el estudio macro y microscópico una estructura normal. Otro paciente, con una diseminación aguda hematógena pulmonar y que recibió el producto sólo por algunos días, se encontró en la autopsia un púrpura cerebral, así como alteraciones degenerativas en hígado y riñones, lesiones interpretadas más bien como de causa toxoinfecciosa, pero tal vez debidas al medicamento. Este mismo autor, en sus observaciones relata como un signo frecuente el que algunos pacientes tienen la expulsión de una a dos deposiciones al día.

Lehmann⁹ y Dempsey¹⁵ encuentran también signos digestivos, tales como vómitos, los que atribuyen a irritación gástrica por el producto. Más tarde, Lehmann, usando otro preparado, observa que ya no tienen vómitos, concluyendo que el efecto pudo deberse a impurezas del primer preparado.

Uso clínico del PAS en la tuberculosis. — Los estudios sobre el uso clínico del PAS han sido principalmente hechos en los países nórdicos e Inglaterra, siendo una experiencia bastante reducida, ya que declaran que siendo una substancia de difícil síntesis, no han podido contar con cantidades suficientes de la droga para un ensayo clínico más amplio.

Erdei¹⁴ trata 6 pacientes con formas de tuberculosis exudativa, a los que administra la sal sódica del PAS en solución al 30 %, dando una dosis diaria de 12 g. repartidos cada 3 horas, suspendiendo una dosis en la noche. Con el tratamiento logra una espectacular mejoría del estado general, ya apreciable al tercer día. El número de bacilos en el des-

garro disminuyó rápidamente y un intento de cultivar estos bacilos fué negativo. Los niveles sanguíneos que obtuvo fueron de 2 a 5 mg. por 100 ml. en la sangre y de 500 mg. por 100 ml. en la orina. En el hemograma encontró una monocitosis de alrededor de 16 %, y una vez suspendido el tratamiento, la proporción bajó a 6 %.

Dempsey y col.¹³ usan por vía general, dosis de 80 a 140 g. en la semana, obteniendo concentraciones de 10 mg. por 100 ml.; para inyección intrapleural usan soluciones al 10 % y por vía intratecal 0.5 g. en solución al 5 %, sin observar reacciones secundarias.

Para su casuística eligieron casos de tuberculosis pulmonar (baciloscopia positiva) y que progresaron en un periodo de por lo menos 2 meses, antes de iniciar la medicación. Los resultados pueden resumirse en: desaparición en pocos días de la fiebre y rápida baja de la velocidad de sedimentación. Más lentamente, en pocas semanas, bajaba el pulso, subían de peso, disminuía la cantidad de desgarro con reducción del número de bacilos, los que cambiaban de aspecto, haciéndose granulares. Las radiografías mostraban disminución de las lesiones radiológicas, en especial de cavernas.

Presentan estos mismos autores un caso de tuberculosis renal unilateral, con curación, en que los bacilos desaparecieron a los 12 días y la orina se hizo normal en 11 semanas. Por último, relatan 9 casos de empiema tuberculoso, uno con fístula broncopulmonar, otro con fístula a la pared costal, tratados en forma local con resultados llamativos y rápidos.

Lehmann¹⁰ presenta 2 casos, uno con diseminación y otro con derrame pleural bilateral, en que el cultivo para Koch en el líquido pleural fué positivo, obteniendo con el uso del PAS mejoría del estado general, descenso de la fiebre y sedimentación, buen progreso de peso. Como puede apreciarse en los ensayos clínicos de los autores recién citados, se obtiene éxito con el uso exclusivo del PAS, diferente a lo que relata Ar-

turo Rodríguez en la Revista Médica de Chile¹, en que dice no haber tenido ningún resultado con el sanipirol en algunos casos tratados en el Servicio de Broncopulmonares del Hospital Salvador. En nuestro hospital, Raúl Matte trató un caso de tuberculosis renal, basado en la gran concentración que alcanza el producto en la orina, también sin resultado.

En relación con la asociación de estreptomicina y PAS, Youmans¹⁵, en un trabajo experimental, pudo demostrar que el PAS tenía una acción bacteriostática para el bacilo de Koch del mismo orden que la estreptomicina, y que combinando in vitro PAS con estreptomicina, la actividad bacteriostática no fué mayor que la suma de las actividades individuales de cada una de estas sustancias.

Kirstein y col.¹⁶, en un trabajo publicado recientemente, concluyen que el PAS y la estreptomicina tienen una acción inhibidora sobre el desarrollo del bacilo tuberculoso y que una concentración de PAS y estreptomicina que se encuentran por debajo de su dosis de inhibición, pero actuando en forma asociada, producen también una marcada acción inhibidora. Establecen, además, que las cepas de bacilo tuberculoso resistentes a la estreptomicina, son inhibidas en su desarrollo con una dosis útil de PAS, y que utilizando en estas cepas resistentes dosis que se encuentran por debajo de la dosis de inhibición del PAS asociadas con estreptomicina, el fenómeno de potenciación no se produce.

Por último, una interesante Tesis de Prueba de Jorge Quintanilla⁷, realizada en el laboratorio de bacteriología de la Universidad Católica, en experiencias in vitro e in vivo con el PAS y estreptomicina, le permiten concluir:

1º El empleo in vitro de dosis subinhibidoras de desarrollo de una mezcla de PAS y estreptomicina, ejerce una marcada potenciación de ambas sustancias para inhibir el desarrollo de una cepa de bacilo tuberculoso humano.

2º En experimentos in vivo se investigó la acción del PAS (vía oral), de la estreptomicina (vía subcutánea) y de ambos preparados simultáneamente sobre la infección tuberculosa provocada en la laúcha. Esta investigación le permitió concluir que en el grupo tratado simultáneamente con ambas drogas, la mortalidad espontánea por tuberculosis pulmonar fué apreciablemente menor; demostrando, además, el mayor beneficio sobre la evolución de la enfermedad y sobre el carácter y extensión de las lesiones.

Revisión de nuestra casuística. — Antes de revisar cada caso en particular, queremos puntualizar algunos hechos:

Primero: la selección de nuestro material se hizo ajustándola sólo a un hecho clínico; que fueran casos en que la estreptomicina sola no hubiera sido capaz de modificar el curso de la enfermedad, o que la droga hubiera determinado síntomas tóxicos, que dificultaban la recuperación del enfermo.

Segundo: las dosis de sanipirol que se usaron, desde el momento que en adultos se aconseja dar cantidades alrededor de 14 g. diarios, fueron proporcionalmente menores en relación con el peso de los niños. Eso sí, nos ajustamos a la indicación de administrarla por os cada 4 horas, descansando en la noche. Debemos también decir, que en una ocasión en que no pudiendo el Instituto Sanitas proporcionarnos las grageas con cubierta entérica, para evitar intolerancia gástrica, usamos tabletas sin observar accidente de tal naturaleza.

Tercero: fué nuestra intención hacer titulaciones del PAS en el plasma. Fracasamos en nuestro intento, ya que siendo un derivado del ácido salicílico, empleamos la técnica para la determinación de las salicilemias sanguíneas, sin obtener resultado. Tardíamente supimos el método correcto de titulación del PAS.

Cuarto: en algunos casos hicimos hemogramas durante la cura con sanipirol, sin observar nada característico y desde luego, sin ver la monocitosis que describen algunos autores.

3½ kilos de peso, afebril. Sedimentación: 20 mm. y el examea pulmonar mostraba una sub. macidez y soplo suave anterior 1/3 superior izquierdo. Continúa actualmente con cura sanatorial.

Comentario. — Un niño con una neumonía caseosa, con características de evolución grave, sedimentación alta, temperatura elevada, gran compromiso del estado general; que tratado cerca de 2 meses con estreptomicina, no se apreciaba ninguna mejoría clínica, agregándose mareos y vértigos. Asociado el sanipirol se apreció, lo que es más constante como efecto de la droga, es decir, mejoría inmediata del apetito y ánimo, progreso ponderal, baja de la sedimentación y desaparición de los signos de intoxicación por la estreptomicina.

OBSERVACION N° 2

S. A. — Edad: 16 años. — Obs. 48/1549. — Hospital Calvo Mackenna. — Diagnóstico: tuberculosis miliar, Diseminación pulmonar bilateral.

Enfermedad actual. — Comenzó, al parecer, 6 meses antes, con un cuadro febril que duró más o menos 3 semanas, guardando cama por espacio de un mes. En dicha ocasión fué vista por médico, quien diagnóstico paratífus, sin obtener una corroboración diag-

nóstica de laboratorio. Posteriormente siguió con febrículas, baja de peso, perdiendo 10 kilos en 5 meses. Gran anorexia. Una radioscopia de febrero de este año mostró la existencia de sombras nodulares en ambas regiones subclaviculares.

Antecedentes hereditarios. — Sin importancia.

Antecedentes personales. — Coqueluche, sarampión. Anteriormente no se habían efectuado controles de tuberculina ni radiológicos.

Antecedentes de contagio tuberculoso. — Desconocidos

Al ingreso se practica un Mantoux al 0/00, que resulta positivo, sedimentación de 48 mm. y la radioscopia y radiografía pulmonar muestran la existencia de una diseminación pulmonar bilateral. La evolución es afebril, con ligero decaimiento, palidez, astenia y en el examen pulmonar se aprecian estertores finos región sub clavicular izquierda. Baciloscopia (—).

Se inicia tratamiento con estreptomina el 18 de marzo. En los 2½ meses de uso de la estreptomina, la condición general de la chica ha empeorado, tiene marcada anorexia, vomita con frecuencia, está decaída, pero especialmente acusa vértigos y mareos y alteraciones en el cálculo de las distancias de los objetos. Tiene tos con escaso desgarró, el peso se mantiene estacionario, la sedimentación tiene fluctuaciones marcadas, con oscilaciones entre 25 y 50 mm. Los

Silvia Aguilera. Obs 47-1549. Hosp. Colv. Mackenna.
Eed: 16 años. Diseminación pulmonar bilateral.

1948	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Estraptomizina								
Sanifiral								
Koch	(-)			(-)				
Fiebre								
Peso.	43.8	44	44	44	47	50	52	53
Sedim.	58	36	50	27	17	5	2	2
Wetrop	+		(-)					
Wetigo	+		(-)					
Wemido	+		(-)					
Alveolar	+		(-)

controles radiológicos muestran una persistencia de las lesiones, sin modificación aparente.

En este momento, o sea, $2\frac{1}{2}$ meses de iniciada cura estreptomicínica, se asocia el sanipirol 10 g. diarios. Igual que otros casos, se ve en forma dramática una evidente mejoría del estado general con sensación de bienestar, buen apetito, desaparición total de vértigos y mareos. Sube de peso, de tal modo que en un mes después de la asociación, ha ganado 3 kilos y al finalizar la cura a los 3 meses, ha subido 9 kilos. La sedimentación, por su parte, baja francamente, normalizándose al mes y medio y manteniéndose normal hasta finalizar el tratamiento. Por último, los controles radiográficos, que antes de la asociación medicamentosa mostraban una estabilización de las lesiones, muestran en placas tomadas mensualmente una disminución progresiva de las sombras de diseminación y el último control en octubre muestra ambos campos totalmente libres. La cura de estreptomicina duró 7 meses, colocándose en total 182,5 g. y la de sanipirol duró 3 meses 20 días, tomando en total 850 g. Como signos de intolerancia por la droga tuvo en numerosas ocasiones dolores abdominales de localización epigástrica y de varias horas de duración, acompañadas, en ocasiones, de vómitos. Estos síntomas pasaron con bajar la dosis algunas veces o con suspender la droga por algunos días.

Comentario. — Una chica con una tuberculosis grave en forma de una diseminación miliar de ambos campos, con un cuadro febril, mal estado general. Tratada con estreptomicina se obtiene sólo una desaparición de temperatura. El peso, sedimentación e imagen radiológica permanecen estacionarios durante 3 meses, agregándose por la acción de la droga intensos mareos y vértigo, que le condicionaban vómitos y dificultad para alimentarse. Por estas razones se asocia sanipirol, con lo que se obtiene desaparición inmediata de los signos tóxicos de la estreptomicina, mejoría evidente del estado general, mejor apetito, buen progreso de peso, baja de la sedimentación, mostrando los controles radiográficos, desaparición progresiva de las lesiones de diseminación. Creemos que en este caso, fuera de la acción evidente sobre los síntomas tóxicos de la estreptomicina, ha habido un sinergismo de acción, como lo

demuestra la rápida baja de la sedimentación y la regresión de las lesiones radiológicas.

OBSERVACION N° 3

J. C. F. — Edad: 9 años. — Obs. 47/4154. — Hospital Luis Calvo Mackenna. — Diagnóstico: Infiltración pleuro pulmonar crónica 2/3 superior izquierdo. Abscesos fríos múltiples.

Consulta por primera vez a la Policlínica el 1° de setiembre de 1947, relatando un cuadro caracterizado por astenia, anorexia, adinamia, irritabilidad, fiebres repentinamente, enflaquecimiento y transpiración nocturna.

Antecedentes hereditarios. — Sin importancia.

Antecedentes personales. — Coqueluche, sarampión, tifoidea 7 meses antes.

Antecedente contagioso tuberculoso. — Ignorado.

El examen de ingreso reveló un chico pálido, pequeño, enflaquecido. En el examen pulmonar se encontró una submacidez en los 2/3 superiores pulmón izquierdo, con auscultación negativa. Un Fiquer fue positivo y el examen radioscópico mostró una sombra de aspecto pleuro pulmonar denso, que ocupaba 1/2 superior hemitórax izquierdo.

Ingresó al Hospital con el diagnóstico de tuberculosis post primaria. Infiltración pleuropulmonar izquierda.

En el Servicio de Broncopulmonares se efectuó una broncoscopia con resultados negativos. Dos meses después se practica un neumotórax, diagnóstico que fracasó y que da lugar a un neumopericardio fugaz, sin mayor trascendencia.

En esa misma época apareció en la pared costal izquierda, por detrás de la línea axilar anterior, y a nivel de las 7ª y 8ª costillas, una tumoración creciente, de consistencia dura y de contornos bien delimitados. Trece días más tarde, una radiografía costal mostró la existencia de una osteoperiostitis de los arcos posteriores de las 7ª y 8ª costillas izquierdas.

Se procedió a un tratamiento local con dos inyecciones de estreptomicina de 200.000 U., colocados con 12 días de intervalo. No se obtuvo ninguna mejoría y más tarde la tumoración se fistulizó. A los 3 meses de aparecida la lesión de osteoperiostitis costal se notó en la región esternoclavicular derecha, una masa grande, blanda, de bordes bien circunscritos, con las características de un absceso frío del mango del esternón, sin que la radiografía de esta zona mostrara lesión alguna. Hay que destacar que el cultivo

del pus de los abscesos fué positivo para el bacilo de Koch.

Como tratamiento se hicieron inyecciones de líquido de Calot, 2 veces, y 3 inyecciones locales de estreptomicina. Esta tumoración, al igual que la anterior, también se fistulizó. A fines de mayo, o sea, 2 meses después de aparecida la masa anterior, se notaron 2 abscesos fríos que no alcanzaron a fistulizar a nivel de la séptima costilla y en correspondencia con la línea medioclavicular. En todo este lapso, el chico pasó con fiebre, peso estacionario, sedimentación elevada, mal estado general, supuración abundante de los abscesos. Se llegó al mes de julio, 6 meses después

to se apreció desaparición de la fiebre, baja de la sedimentación que normalizó a los 2 meses. Buen progreso de peso, recuperando cerca de 3 kilos en 4 meses. El examen pulmonar mostró siempre una macidez parte media hemitórax izquierdo con disminución del murmullo vesicular. La cura de estreptomicina duró 116 días, recibiendo en total 46.400 g. y sanipirol tomó 52 días con un total de 312 g. La tolerancia para esta última droga fué magnífica.

Comentario. — Un chico con un proceso de infiltración tuberculosa pleuro pulmonar crónico de la mitad superior

Juan Castro Flores. — Obs. 47-4154. — Hosp. L. Celva Mackenna.

Edad: 9 años. TBC. pulmonar. Infiltración $2/3$ superior izq. pleuropulmonar crónica.

de aparecido el primer absceso, iniciándose tratamiento general con estreptomicina, 400 mg. diarios. A los 12 días de esta terapéutica y como no se apreciara ninguna modificación sobre las lesiones óseas tuberculosas, las que continuaban con supuración abundante, se agrega sanipirol, 6 g. diarios y luego 4 g. diarios. Al 4º día de la asociación, se notó una franca mejoría de las lesiones óseo cutáneas, comenzando con marcada disminución de la supuración, y luego cambio en el carácter de la secreción, que tomó aspecto seroso; esto acompañado con mejoría del estado general, mejor apetito. Las lesiones siguieron mejorando, desapareció la secreción y a mediados de agosto (1½ mes después de iniciada la asociación) aparecía la fistula recubierta de una costra y a los 3 meses todas las lesiones de osteoperiostitis estaban curadas. Coincidiendo con el tratamien-

izquierdo, que en el curso de su evolución hace localizaciones óseas tuberculosas múltiples en costillas y esternón, con formación de abscesos fríos, tratados con punciones y estreptomicina local, además de inyecciones de solución de Calot, sin resultado. Los abscesos se fistulizan. En esta situación se trata con estreptomicina general con descenso de la fiebre. Como a los 12 días las fistulas siguieran drenando abundantemente, se asocia sanipirol, con lo que se observa en forma espectacular regresión de la supuración y mejoría del estado general. Se podrá hacer la crítica que el plazo de 12 días en que actuó solo la estreptomicina fué muy corto y que dejándola actuar más

tiempo, pudo tenerse el mismo resultado. Es posible que así hubiera ocurrido, pero habiendo presenciado el cambio tan brillante experimentado en las fístulas, creemos que debió ocurrir un sinergismo en la acción de ambas drogas.

OBSERVACION N° 4

A. M. — Edad: 12 años. — Obs. 48/2471. — Hospital Luis Calvo Mackenna.

Diagnóstico. — Tuberculosis pulmonar de reinfección avanzada bilateral, nódulo fibrocaseosa, con caverna. Tuberculosis faríngea y laríngea. Neumotórax bilateral.

continua de peso y aumento de las sombras a radioscopia. En abril de este año, cuadro febril, coriza, faringe roja. Se trata con sulfatiazol, bajando la temperatura, pero las lesiones faríngeas van tomando el aspecto de lesiones tuberculosas. El peso bajó desde octubre de 1947 a abril de 1948, 5 kg.

Antecedentes hereditarios. — Nada especial.

Antecedentes personales. — Sarampión.

Antecedentes de contagio tuberculoso (—).

Evolución. — En el examen de ingreso se encontró un chico muy decaído, posición semi pasiva, apreciablemente enflaquecido, piel pálida, panículo escaso. Voz afónica, revelando el examen faríngeo la existencia de zonas ulceradas con exudado amarillento. Exa-

Enfermedad actual. — El 1° de marzo de 1947 consulta en San Borja por una conjuntivitis flictenular. En ese momento un examen radiológico mostró una tuberculosis pulmonar de reinfección, diseminada, apical, bilateral. Pasa al Hospital Roberto del Río, en donde se comprobó buen estado general. Examen físico pulmonar negativo. Radioscopia: imágenes finas micronodulares diseminada en el 1/3 superior de ambos campos. Mantoux % positivo. Baciloscopía (—). Evolucionó afebril, con buen estado general, subiendo de peso. En mayo de 1947 pasa a Preventorio San Luis, sección Sanatorio, evolucionando bien hasta octubre de 1947, afebril, sin signos pulmonares, subiendo de peso. Desde entonces empezó a desmejorar, con fiebres, sedimentación alta, baja

men pulmonar: escasos estertores finos tercio superior izquierdo. La evolución desde el primer momento fué con temperatura alta, decaimiento, tos con expectoración. Sedimentación 46 mm., anorexia marcada, ronquera intensa. Los controles radioscópicos mostraron sombras de diseminación bilateral, con una imagen cavitaria subclavicular. Una radiografía mostró las mismas lesiones. Se inició el 24 de mayo, o sea, una semana después del ingreso, tratamiento con estreptomycin, con lo que se apreció siempre un gran compromiso del estado general, con decaimiento, sedimentación alta, bajando 3 kilos de peso en un mes. Sólo se pudo observar una discreta mejoría de la ronquera y de las ulceraciones faríngeas y descenso leve de la temperatura.

La sintomatología clínica pulmonar persistía con estertores finos subcrepitante vértice derecho, agregándose dolores difusos abdominales, con resistencia a la palpación. Se llegó así al segundo mes de tratamiento con estreptomycin, manteniéndose sensiblemente igual a lo ya descrito. Se decidió agregar sanipiról 6 g. diarios, los que toleró perfectamente bien. A los pocos días se complicó con un neumotórax espontáneo en el lado derecho y luego en el izquierdo, provocándoles intensa disnea con angustia y cianosis, decidiéndose hacer drenaje continuo derecho, con lo que se consiguió un alivio evidente de la dificultad respiratoria. La condición general del chico se mantenía grave, gran compromiso del estado general, siempre afónico, nuevamente con temperatura alta. Sedimentación elevada y con baja progresiva del peso, adquiriendo el aspecto de un niño caquético. Dado el fracaso de los agentes antibióticos, se suspendieron ambos en setiembre, después de haber recibido 85,6 g. de estreptomycin en 3½ meses y 360 g. de sanipiról en casi dos meses. El chico siguió agravándose posteriormente, se produjo la infección de la herida de drenaje, falleciendo los primeros días de octubre.

Informe anátomo-patológico. — Tuberculosis pulmonar nodular caseosa y múltiple cavitaria bilateral.

Pleuresía fibrinocaseosa y fibrosis pleural.

Laringitis tuberculosa.

Enterocolitis tuberculosa ulcerativa.

Linfoadenitis caseosa biliar y mesentérica discreta.

Granulía.

Comentario. — Se trató en este niño una forma de tuberculosis extraordinariamente grave, como lo certifica el informe anátomo-patológico. Agréguese a esto, la miseria fisiológica del chico, verdadero estado de caquexia, y la complicación del neumotórax bilateral con grave perturbación de la hematosis. Estas causas nos parecen suficientes para explicar la ineficacia de ambas drogas, que dotadas sólo de capacidad bacteriostática, necesitan la cooperación de las defensas orgánicas para la destrucción de los gérmenes. En este niño, por las razones antes dichas, la cooperación con sus defensas debe haber sido prácticamente nula.

OBSERVACION N° 5

A. A. — Observación 238. — Sanatorio J. Martínez Ferrari.

Diagnóstico. — Tuberculosis pulmonar úlcero caseosa izquierda. Tuberculosis intestinal.

Enfermedad actual. — Consulta en abril de 1947, relatando que 15 días antes tiene tos y coriza. Afebril. Una semana después presenta acceso de tos con desgarro sanguinolento, que se repite al día siguiente. En los 4 últimos meses ha bajado 4 kilos. Pirquet positivo en marzo de 1947.

Antecedentes hereditarios. — Sin importancia.

Antecedentes personales. — Sarampión, coqueluche

Evolución. — Una radioscopia mostró la existencia de una caverna 1/3 superior izquierdo, tratándose con neumotórax en perfectas condiciones, presentando en los 5 meses siguientes muy buen estado general, buen apetito, subiendo en este lapso 6 kilos. Sedimentación normalizó rápidamente. Se llegó así al mes de setiembre de 1947, en que empezó a disminuir, presentando dolores abdominales, deposiciones diarreicas, junto a poco apetito, decaimiento, estado nauseoso, estabilización del peso que posteriormente empezó a descender. Esta situación se mantuvo por 6 meses, con acentuación de los dolores abdominales, permitiendo la palpación abdominal, precisar una marcada resistencia y una masa difusa de límites imprecisos de fosa ilíaca derecha. En marzo de 1948, 7 meses después de iniciada la sintomatología abdominal, se comenzó con estreptomicina, con lo que rápidamente disminuyeron los dolores abdominales, cesó la diarrea y defensa abdominal, agregándose intensos mareos que determinaban gran anorexia, vómitos y náuseas, bajando un kilo más de peso. Vecino a los dos meses de tratamiento de estreptomicina, se agrega sanipirol 8 g. diarios, con lo que rápidamente pasaron los mareos, vómitos y náuseas, mejorando el apetito y haciéndose la curva de peso lentamente ascendente. Al mes de esta situación la chica se levantó, continuándose con estreptomicina hasta fines de agosto, habiendo recibido 121 g. en 4 meses 6 días. El sanipirol siguió hasta mediados de setiembre, tomando 436 g. en 3 meses 26 días. La tolerancia por el sanipirol fué perfecta.

Comentario. — Sólo vale la pena analizar su sintomatología abdominal que se había iniciado 6 meses antes del tratamiento con estreptomicina. La sintomatología pasó rápidamente con la cura estreptomicínica, como lo atestigua la desaparición de los dolores abdominales, cesó la diarrea y defensa abdominal, desapareciendo la masa que se palpaba en fosa ilíaca derecha. El agregado de sanipirol se indicó a consecuencia de los mareos que eran los determinantes de los vómitos y anorexia, síntomas que desaparecieron inmediatamente con esta droga. En este caso creemos que bastó la estreptomicina para dominar el cuadro de tuberculosis intestinal y el sanipirol fué un magnífico coadyuvante para eliminar los síntomas tóxicos de estreptomicina, y por ende, mejorar el apetito,

eliminar los vómitos y mejorar el estado general.

OBSERVACION N° 6

C. A. — 20 años de edad. — Ficha 201. — Sanatorio J. Martínez de Ferrari.

Diagnóstico. — Tuberculosis de reinfección úlcero fibrosa derecha.

Epicrisis. — Su enfermedad se remonta a comienzos de 1941, en que se precisa una caverna en el 1/3 superior derecho y sobre cuya evolución de 6 años no entraremos en detalles y complicada desde el año 1946 con una tuberculosis anexial y ótica. En su última estadía en el Sanatorio, la evolución fué con compromiso del estado general, poco apetito, dolores abdominales, fiebre, sedimentación elevada y baja de peso. Los controles radiográficos pulmonares mostraron una nueva caverna en el hemitórax derecho. Baciloscopia positiva. En marzo de este año se inició tratamiento con estreptomicina, observándose una mejoría discreta del estado general, mejor apetito, baja de la sedimentación, progreso discreto en el peso. Persistiendo sin modificación las lesiones pulmonares y sin cambios en la sensibilidad abdominal y el empastamiento del anexo izquierdo. A los 3 meses de tratamiento de estreptomicina y por el hecho de presentar mareos, se agregó sanipirol 6 gr. diarios. El mareo cesó lentamente, pero el sanipirol tuvo que ser suspendido a los 3 días por imposibilidad de la chica para tragarlo, junto a una cefalea intensa y menor apetito, cefalea que cedió al suspender el sanipirol. La chica siguió con estreptomicina hasta agosto, tomando 158 g. en cerca de 5 meses, suspendiéndose, dado la ineficacia que demostraba. La chica fué dada de alta en estado grave, sin modificación de sus lesiones cavitarias y anexial. Por la brevedad del tiempo que tomó sanipirol no se pueden sacar conclusiones, pero bastaron esos pocos días para hacer disminuir el mareo que la aquejaba. La droga fué suspendida por las manifestaciones de intolerancia.

Comentario. — Este caso lo presentamos como una muestra de fracaso del sanipirol, medicamento que hubo que suspenderlo a los 12 días de estarlo tomando, ya que le provocaban intensas cefaleas; síntoma indiscutiblemente condicionado por el sanipirol, ya que bastó la supresión de la droga para que la cefalea desapareciera. Vale la pena mencionar este síntoma, ya que no lo hemos encontrado descrito como manifestación de toxicidad por PAS.

Conclusiones.

1º Creemos que el sanipírol mostró un sinergismo de acción con la estreptomina en el caso N° 2 y probablemente en el N° 3 de nuestra casuística, favoreciendo la regresión de las lesiones tuberculosas.

2º Al igual que lo descrito por otros autores, tuvo un efecto innegable sobre el estado general, apetito, curva ponderal, y velocidad de sedimentación.

3º En aquellos casos en que por la estreptomina aparecieron manifestaciones de intoxicación, como mareos y vértigos, la asociación con sanipírol hizo desaparecer tales síntomas.

4º Las únicas manifestaciones tóxicas atribuibles al sanipírol que nos fué dable observar, fué un caso en que determinó intensa cefalea y que obligó a suspender la droga; y otro en que produjo gastralgia, bastando suspenderla por algunos días, para eliminar el síntoma.

5º Finalmente, creemos que el sanipírol es una eficaz arma terapéutica en asociación con estreptomina, en el tratamiento de la tuberculosis.

Conclusions.

1. We believe that the sanipírol (paraaminosalicylic acid) evidenced a synergistic action with streptomycin in our case history 2 and probably in 3, thus favoring healing of the tuberculous lesions.

2. As described by other authors, we found it had a definite influence on the general condition of the patient, appetite, weight curve and blood sedimentation rate.

3. In those cases in which there was intolerance to streptomycin, as evidenced by vertigo, the association with sanipírol was greatly beneficial.

4. The only toxic manifestation that we could attribute to the sanipírol, wherein one case, an intense headache that forced us to stop this medication, and in another case a gastralgia.

5. We believe that sanipírol is an other therapeutic aide in the treatment of tuberculosis, when this treatment is combined with the use of streptomycin.

Bibliografía.

- 1) RODRIGUEZ, ARTURO. — Ensayo de asociación de estreptomina con PAS (Sanipírol) en un caso de tuberculosis pulmonar. *Rev. Méd. de Chile*. LXXVI: 419: 1948.
- 2) FEEDLANDER, B. L. and FRENCH, F. A. — Constitution of Chemotherapeutic Agents in Experimental Tuberculosis. *LVI*: 373: 1947.
- 3) SELMAN, A. WACKSMAN. — Antibiotics and Tuberculosis. *J. A. M. A.* 135: 478: 1947.
- 4) YOUMANS, G. P.; WILLISTON, E. H.; REIDMAN, W. H.; HINSHAW, C. H. — Increase in resistance of Tubercle Bacille to Streptomycin. *Proc. of Staff Meet. of the Mayo Clinic*. 21: 126: 1946.
- 5) ALBORES, JOSE. M. — La estreptomina en la terapéutica infantil. *Archivos Argentinos de Pediatría*. Mayo de 1948.
- 6) NELSON, W. E.; FORGACS, G.; etc. — Alteration of the Distribution and Excretion of Streptomycin. *Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Medicine* 65: 120: 1947.
- 7) QUINTANILLA, JORGE. — Estudio de la Acción experimental del PAS y Estreptomina in vitro e in vivo sobre el bacilo tuberculoso y otros gérmenes. Tesis de prueba 1948 (inédita).
- 8) BAGGENTOSS, FEELDMAN, W. H. and HINSHAW, C. H. — Streptomycin in miliary tuberculosis. *Am. Rev. of Tuberculosis* LV: 54: 1947.
- 9) LEHMANN, J. — Kemoterapi av tuberkulos: p-aminosalicylsyra (PAS) och narstaende derivats bakteriostatiska effekt paatuberkelbacillen jamte djurixperimentella och kliniska forsok med PAS. *Nordisk Medicin*. Enero 10 de 1947.
- 10) LEHMANN, J. — PAS in treatment of Tuberculosis. *Lancet* 6384: 15: 1946.
- 11) LBONGWAY, E.; SMITH, PAUL K.; etc. — The Absorption, Distribution, Excretion and Fate of Para Aminosalicilylic Acid. *Journal of Pharm. and Exp. Therapeutics*. Vol. 93, N° 3. 1948.
- 12) ALIN, K.; DIPS, H. — Nagra kliniska ron om paraaminosalicylsyra (PAS) och lungtuberkulos. 1. Terapiforsok med PAS. 2. Nagot om PAS-resorption och exkretion. *Nordisk Medicin*. Enero 10 de 1947. Pág. 151.
- 13) DEMPSEY, T. G.; LOGG, M. H. — PAS acid in Tuberculosis. *Lancet* OCLII: 871: 1947.
- 14) ERDEI, A. and SNEL, W. E. — Pulmonary T.B.C. treated with PAS. *Lancet* Mayo 22: 791: 1948.
- 15) YOUMANS, G. P. — Citado por A. Rodríguez.
- 16) KIRSTEIN, V. — Citado por J. Quintanilla.