

## Quimioterapia de la tuberculosis

### Resultado de ensayos con Diasone \*

Por el Dr. DONATO G. ALARCON (académico de número) y el Dr. EDUARDO GARCIA SALAZAR, Director y Médico Interno, respectivamente, del Sanatorio para Tuberculosis de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, Huipulco, México, D. F.

El descubrimiento de Dogmak, que ha acarreado una transformación de la terapéutica de las enfermedades infecciosas, primero en lo que se refiere al estreptococo, y bien pronto ante el estafilococo, el neumococo, el colibacilo, y muchos otros más a medida que nuevos compuestos han hecho su aparición, ha traído como consecuencia la iniciación de esfuerzos encaminados a descubrir un compuesto sulfamídico que pueda tener acción sobre el microbacterium tuberculosis, el cual ha evadido todos los otros procedimientos de ataque y sólo ha podido ser dominado en cierto número de casos por el estímulo de las propias fuerzas orgánicas mediante el reposo o la colapsoterapia.

Casi no es necesario recordar que el armamento antituberculoso, en lo que se refiere a la terapéutica medicamentosa, es por demás precario y que los ensayos que aún se traducen en empleo práctico de medicamentos más o menos populares no han sido demostrativos de eficacia alguna, en el sentido científico estricto en que se tiende a revisar las adquisiciones por la Medicina Moderna.

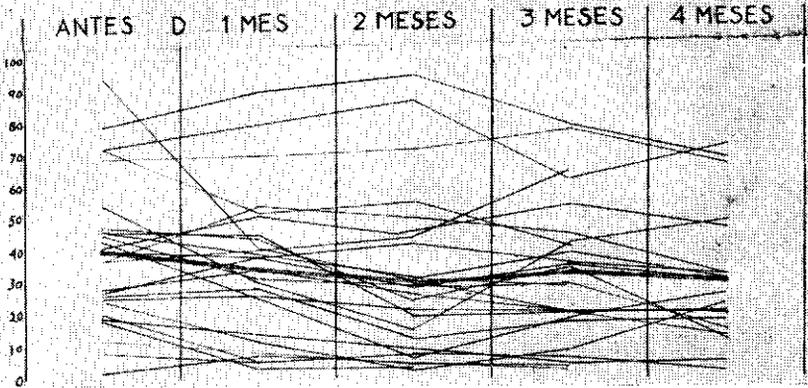
Es así que, aunque empleados de manera generosa y de acuerdo con bases teóricas más o menos sólidas, las sales de calcio, de oro, de cobre, o los productos biológicos más o menos complejos derivados del germen, como las tuberculinas, los antígenos o los sueros y vacunas o cualesquiera otros que no es preciso enumerar pues son muchos y ninguno ocupa lugar eminente, estos medicamentos no han llegado a constituirse en específicos de la tuberculosis, sino cuando más en auxiliares más o menos útiles en el tratamiento por el reposo y por colapso.

\* Leído en la sesión del 20 de junio de 1945.

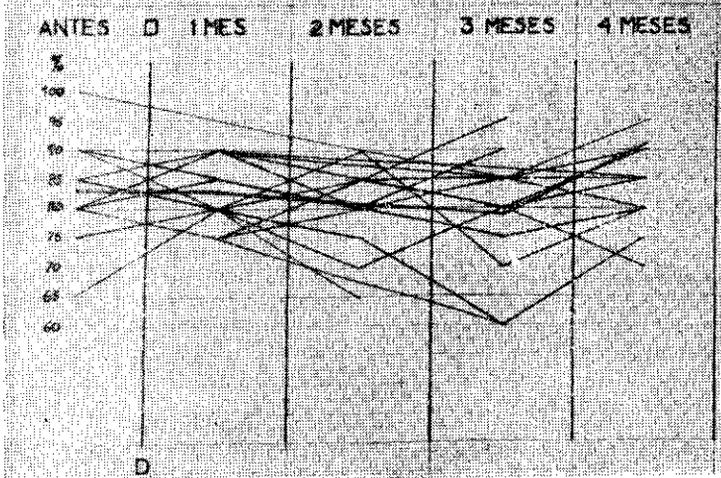
QUIMIOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS

Tratamiento por "Diasona"

# SEDIMENTACION GLOBULAR

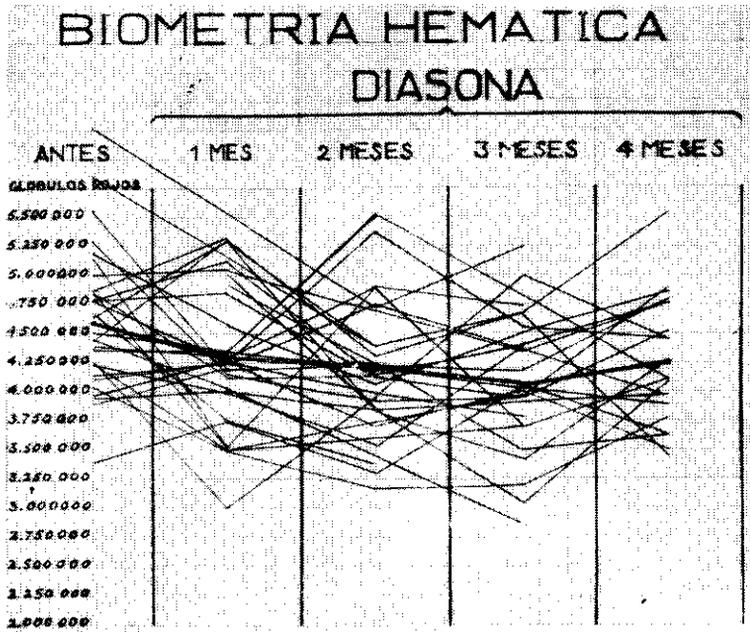


# HEMOGLOBINA



# QUIMIOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS

Tratamiento por "Diasona"



Es natural que al aparecer la serie de nuevas drogas que una a una han ido adueñándose de los gérmenes patógenos más comunes, se haga todo lo posible por encontrar aquel que ha de venir a librar a la Humanidad de uno de los azotes más terribles como es el de la tuberculosis.

Efectivamente, en octubre de 1940, Hinshaw y Moses publicaron un informe preliminar sobre los efectos favorables de una sal, una sulfona empleada en la tuberculosis experimental del cuy.

Esta sal sódica, denominada Promin, es un sulfonato de p-p-Diamino difenil-N,N' dextrosa, y fué empleada en 50 cuyes en la experiencia inicial. Uno de los cuyes murió prematuramente y 13 sobrevivieron 164 días. Los controles, en número de 20, murieron dentro de 82 días. El estudio de los sobrevivientes demostró que "la severidad de la tuberculosis, cuando se pudo encontrar en los animales que habían sido tratados, fué sorprendentemente menor que entre los animales del grupo de control".

Más tarde, en marzo de 1941, los mismos autores publicaron detalles confirmatorios de lo antes descubierto.

Las conclusiones a que llegaron pueden reproducirse literalmente:

"(1) Los animales que recibieron Promin vivieron más tiempo que los no tratados.

"(2) El carácter y el grado de la tuberculosis en los animales que fueron tratados indica que hay una inhibición definida ejercida por la droga sobre la enfermedad.

"(3) No se encontraron manifestaciones tóxicas por parte de la droga sobre los cuyes, notables bajo las condiciones del experimento."

Hay numerosas observaciones subsecuentes sobre los resultados de esta sulfona en la tuberculosis experimental.

Entre las más conocidas son de citarse las de Feldman, Smith, Emmerty, Westfall, Heise, Armstrong y muchos más.

Medlar, cuya experiencia en tuberculosis experimental es de las más reconocidas, después de un estudio durante más de 23 meses ha podido hacer notar que: "El tratamiento por el Promin ha alcanzado resultados que no hemos logrado alcanzar de ninguna otra manera en los últimos veinte años."

Después de estos resultados vinieron los de otros compuestos semejantes. Uno de ellos, llamado Diasone, fué estudiado por Callomon, Feldman, Hinshaw, Pfuetzé y Petter. La Diasone es otra sal sódica, el formaldehído diaminofenilsulfona-Sulfoxilato. Difiere de la Promina por la presencia de una molécula de dextrosa en ésta.

Los resultados en la tuberculosis experimental por el uso de la Diasone son semejantes a los del Promin o Primina.

Callomon, después de su estudio experimental, asíenta que: "La Diasone es eficaz para inhibir el progreso de la tuberculosis en los animales de laboratorio, aunque los cambios histológicos consecutivos no fueron tan marcados como con el empleo de Promin; de los dos compuestos, Diasone fué el mejor tolerado y Promin determinó resultados más favorables."

Feldman, Hinshaw y Moses estudiaron el efecto de la droga en cuyes durante 228 días y encontraron que el 71 por ciento de los animales testigos murieron, en tanto que sólo el 14 por ciento de los tratados con Diasone perecieron.

La tolerancia de la droga se ha prestado a algunas conclusiones que vale la pena mencionar. Feldman estableció que los animales (cuyes) no toleran dosis equivalentes al 1 por ciento del peso, pero sí las toleran hasta el 0.66 por ciento. Las dosis más elevadas produjeron disminución del apetito aparente. El examen microscópico de los riñones, el hígado, el bazo y los pulmones no reveló efectos tóxicos debidos a la droga.

El examen de la sangre obtenida por punción cardíaca mostró que la Diasone favorece la hemolisis, según revela la cuenta globular, la hipoglobinemia y aumento ligero de reticulocitos y el volumen de los eritrocitos en comparación con los testigos.

Callomon indica que en la autopsia de algunos animales se encontraron lesiones en el bazo, semejantes a las que encuentran después del uso del sulfatiazol.

Smith hace notar que la Diasone, cuando es administrada por períodos largos, acarrea disminución de peso en los cuyes.

La hipoglobulia que se notó en los animales después de 21 días corrigióse de manera espontánea después de nueve días más, según lo demostró la regeneración globular y hemoglobínica, que volvieron a lo normal.

C. K. Peter y W. S. Prenzlau publicaron en abril de 1944 sus investigaciones clínicas en el uso de Diasone en el hombre.

Estos autores emplearon la Diasone de preferencia a otras sulfonas porque encontraron, como otros autores, que resultó la menos tóxica aunque ligeramente menos efectiva que otras drogas semejantes en la experimentación en animales.

El material clínico de Peter y Prenzlau fué de 100 enfermos. De ellos se administró a 44 la droga por más de 120 días. Esos cuarenta y cuatro casos se clasificaron así: mínimos: 5, moderadamente avanzados: 25, y muy avanzados 14. El término de 120 días para la experiencia ha sido el establecido por Hinshaw para sus investigaciones.

No vamos a entrar en detalles acerca de las condiciones en que los enfermos se encontraban antes de la experiencia; pero debemos señalar desde luego que la experiencia que nosotros emprendimos más tarde se ajusta en lo principal a lo que los autores norteamericanos han tenido como esencial para una buena observación.

Petter y Prenzlau señalaron algunas de las reacciones tóxicas que se presentaron, señalando que ninguna de esas reacciones fué insoportable o irreversible y que en la mayoría de los enfermos se creaba una tolerancia a la droga en el curso de la experiencia.

El 25 por ciento de los enfermos expresaron que experimentaron una sensación de bienestar; 50 por ciento dijeron que sentían malestar, sensación de cansancio y de pérdida de la atención; y el 25 por ciento restante no tuvo sensaciones diferentes de las anteriores al uso de la droga.

Hubo manifestaciones cutáneas sólo en uno de 44 enfermos; pero esa reacción cutánea cedió al retirar la droga y después pudo volverse a usar sin que la dermatitis reapareciera.

La temperatura ascendió en algunos enfermos con lesiones recientes; pero en los que tenían lesiones antiguas hubo tendencia a descender.

El pulso se aceleró en los casos de elevación de temperatura tanto como en los de descenso, pero ligeramente, y pronto volvieron a las cifras anteriores al usar la droga por más días.

El 50 por ciento de los casos presentaron una coloración azul

de la cara, las uñas, y sobre todo, notable en los labios. Esta cianosis no fué acompañada de disnea y desapareció en dos a cuatro días, al suspenderse la droga.

La tos y la expectoración aumentaron al principio en 30 por ciento de los casos, pero después mejoraron en el curso de la cura.

En 25 por ciento de los casos apareció náusea más o menos severa, pero en ninguno fué insoportable ni dejó de mejorar. Los demás enfermos continuaron comiendo bien o mejoraron su apetito.

14 por ciento de los enfermos mejoraron de estreñimiento que antes padecían.

25 por ciento de los enfermos mostraron trastornos nerviosos. Cefalea en la mitad de los casos, 12 de 44 personas se quejaron de fotofobia, 6 de diplopia. Un tercio de los enfermos tuvo ligero temblor semejante al de hipertiroidismo; pero ninguno de estos síntomas fué insoportable o irreversible.

En ninguno del grupo de 100 enfermos hubo alteraciones de la función renal. Tampoco hubo concreciones o eritrocituria.

Las modificaciones de la sangre eran de esperarse, ya que todas las sulfonas ensayadas clínica o experimentalmente afectan la composición de ella. En general, Peter y Prenzlau encontraron una rápida caída de la hemoglobina, que descendió en algunos casos hasta 6 gms. por 100 c.c., con un término medio de caída de 1.8 gms. por 100 c.c.

También observaron disminución de los eritrocitos en las dos a cuatro primeras semanas, siendo el descenso mayor de 4.300.000 a 2.400.000 y el término medio de 0.9 (oscilando entre más 0.1 y menos 1.9 millones).

Tanto la hemoglobina como los eritrocitos volvieron a las cifras iniciales dentro de un término de cinco a siete semanas.

No se proporcionó a los enfermos nada que contrarrestase la acción anemianta de la droga a fin de no hacer una observación defectuosa.

En ningún caso se encontró una anemia de tipo hemolítico ni desarreglo de las potencialidades regenerativas de la sangre.

La cuenta leucocitaria mostró cambios oscilando entre un

descenso de 2.110 hasta un aumento de 2.320, siendo el término medio de 210 de aumento de los leucocitos.

La cuenta leucocitaria más alta fué de 16.100 y la más baja de 5.300.

En ninguna ocasión hubo evidencias de leucopenia severa o de agranulocitosis.

Los neutrófilos tuvieron como término medio 69 (47-87). Los linfocitos 23 por ciento (7-40) y los monocitos 7.2 por ciento (3-12).

En dos casos la relación linfocitos-monocitos fué desfavorablemente modificada. Fueron estos dos casos muy avanzados cuyas condiciones empeoraron. Varios enfermos, en particular aquellos con lesiones infiltrativas recientes, mostraron un aumento inicial de la cuenta de monocitos después de una elevación de temperatura y descenso de eritrocitos y de la hemoglobina.

Las determinaciones de sedimentación globular (Wester-green) fueron hechas mensualmente. En general, hubo paralelismo entre la mejoría de los casos y la mejoría de la sedimentación.

La dosificación de la droga en la sangre fué hecha por el método de Marshall modificado. Siendo la ingestión diaria por término medio de 0.90, la dosis por kilo varió de 16 a 25 mgms. por kilo.

No se pudo encontrar una correlación entre la tendencia a la mejoría y la concentración de Diasone en la sangre de un modo general. Las concentraciones fueron entre 1.2 mgms. y 1.5.

Resultados a los rayos X.—Una resolución moderada o ligera de los infiltrados se encontró en 90 por ciento de todos los casos. Esto fué acompañado de un aumento de la fibrosis en 30 por ciento. 43 por ciento de las cavidades que se encontraron cuando se empezó el tratamiento, no pudieron después evidenciarse. No hubo diseminación broncogénica alguna. Un enfermo con una cavidad al parecer empezando dentro de un área de infiltración, tuvo una cavidad de paredes delgadas que apareció en esa infiltración durante la administración de la Diasone. También hubo aumento de la tos y expectoración; pero después hubo resolución alrededor de la cavidad de paredes delgadas.

En resumen: de la observación de 44 enfermos, los autores

concluyen que después de 120 días de tratamiento los resultados son los siguientes:

	Lesiones		Mejoría		
Mínimas	5	1 ó 20% ligera	3-60% moderada	1-20%	marcada
Moderadamente avanzadas	25	5 ó 20% ligera	15-60% moderada	5-20%	marcada
Muy avanzadas	14	5 ó 36% ligera	4-28% moderada	2-14%	marcada
Total	44	11 ó 25% ligera	22 ó 50% mod.	8 ó 18%	marcada

La negativación de los esputos fué como sigue:

Lesiones mínimas. . . . .	5 casos o sea	100%
Moderadamente avanzadas. . . . .	17 casos o sea	68%
Muy avanzadas. . . . .	4 casos o sea	29%
Total de todos los casos.		59%

La influencia sobre las cavernas fué como sigue:

Se observó el cierre en los casos siguientes:

Moderadamente avanzados. . . . .	6 casos o sea	60%
Muy avanzados. . . . .	3 casos o sea	27%

Se han señalado como esputos negativos aquellos casos en los que la investigación se hizo durante seis veces cuando menos en muestras de veinticuatro horas centrifugadas, siendo los hallazgos negativos sin interrupción.

En resumen, los autores consideran que se obtuvo mejoría en 18 por ciento del grupo de modo marcado. La mejoría fué moderada en 50 por ciento y ligera en 25 por ciento. 4.5 por ciento empeoraron y 2.5 no mostraron cambio.

Como puede verse después de los resultados obtenidos por Petter y Prenzlau según la publicación de ellos de hace aproximadamente un año, la Diasone prometería resultados muy halagadores si se pudieran duplicar siquiera los beneficios que los autores señalan, pues una mejoría de 18 por ciento de los casos supera a lo esperado habitualmente por el reposo. El cierre de cavernas en 60 por ciento y en 27 por ciento en los moderadamente avanzados y muy avanzados respectivamente iguala sensiblemente los resultados que se obtienen por el colapso. El conocimiento de estos resultados condujo a los que esto escriben, a procurar la droga para hacer una investigación en el Sanatorio de Huipulco.

En junio 11 de 1944, tuvimos la oportunidad de escuchar el trabajo de Karl H. Pfuetze y de Marjorie Pyle, de Cannon Falls, Minnesota, leído en la Décima Reunión Anual del American College of Chest Physicians en Chicago, trabajo que ha sido publicado en el número de Mayo y Junio del presente año en la revista "Diseases of the Chest".

El trabajo de estos autores se refiere al uso clínico experimental de Diasone en 36 enfermos a quienes se proporcionó una dosis media de 0.90 gms. diarios por períodos de 120 días o más. Todos los enfermos se encontraban bajo el cuidado sanatorial por meses o años antes de iniciarse el tratamiento. En ese grupo de 36 personas, observadas bajo condiciones semejantes a las que refiere Petter y que no es necesario detallar, todos los pacientes con excepción de seis tuvieron manifestaciones tóxicas en cierto grado. En 22 casos la toxicidad fué mediana; en 8 fué moderada, pero no tan severa que obligase a la suspensión del tratamiento. Los fenómenos tóxicos fueron principalmente gastrointestinales y nerviosos, tales como anorexia, náusea, flatulencia, nerviosidad, insomnio, cefalea y malestar.

En 18 de los enfermos hubo una reducción de 6 a 24 por ciento de la hemoglobina. Los leucocitos no se modificaron de modo significativo. No hubo casos de leucopenia. En 33 de los 36 casos hubo algún grado de cianosis. En 23 ligera, en 8 moderada y en 2 severa.

Las concentraciones más altas para la Diasone fueron desde menos de 0.1 mgms. por ciento hasta 3.79 mgms. por ciento. Parece que no hubo correlación entre la concentración y el grado de cianosis o la severidad de las manifestaciones tóxicas. Tampoco hubo relación entre la concentración y la dosificación. En 19 casos se proporcionó a los enfermos extracto de hígado, sulfato ferroso y levadura de cerveza, habiéndose mejorado por el uso de estos medicamentos los síntomas tóxicos y la anemia.

Hubo además de lo antes señalado cuatro casos de dermatitis acompañada de fiebre y malestar. El caso más severo de dermatitis fué con fiebre elevada, angina, náusea, vómitos y extensa exfoliación.

Los resultados que refieren Pfuetze y Pyle se clasifican como sigue:

A los Rayos X

Clasificación	Clasificación antes del tratamiento			
	Mínimos	Moder. avanz.	Muy avanz.	Total
Mejoría marcada	0	1	1	2
Mejoría moderada	1	5	4	10
Ligera mejoría	3	4		7
Sin alteración		3	6	9
Empeorados		-1	7	8

Habiendo tenido la oportunidad de observar la serie radiográfica que Pfuetze presentó en ocasión de la lectura de su trabajo, pudimos darnos cuenta de que la impresión de mejoría que el autor sostenía en algunos casos no era compartida por todos los que asistimos a la reunión. Por nuestra parte, al lado del Prof. Ornstein que estuvo de acuerdo con nosotros, algunos de los casos presentados como mejorados no lo eran según el aspecto radiológico.

De los 28 enfermos que tenían esputos positivos antes de la Diasone, 9 se tornaron negativos a la reiterada investigación por frotis después de concentración, y de esos 9, 6 se tornaron negativos en el examen de contenido gástrico. En 19 casos el esputo permanece positivo.

Las conclusiones de Pfuetze y Pyle son las siguientes:

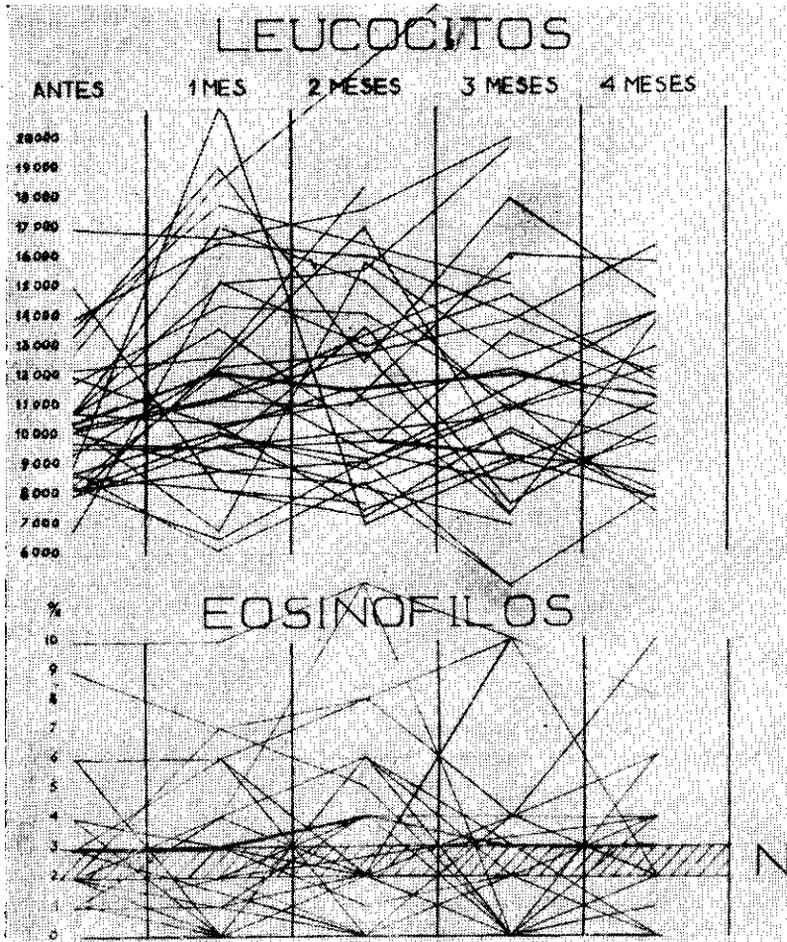
“Es nuestra opinión que la Diasone está lejos, de modo considerable, de lo que se esperaba para un medio terapéutico adyuvante de la tuberculosis en el hombre. Sin embargo, en vista de nuestra pequeña serie y la falta de controles, no podemos definitivamente concluir que la Diasone sea completamente inútil, especialmente en las lesiones exudativas recientes. Aunque tenemos que admitir cierta desilusión, creemos que se requiere una investigación ulterior.”

### Investigación emprendida en el Sanatorio de Huipulco

Teniendo en cuenta los resultados divergentes obtenidos por Peter y sus asociados y por Pfuetze y el suyo en la experiencia clínica humana, después de las sólidas investigaciones de la acción experimental innegable obtenida por varios autores en la

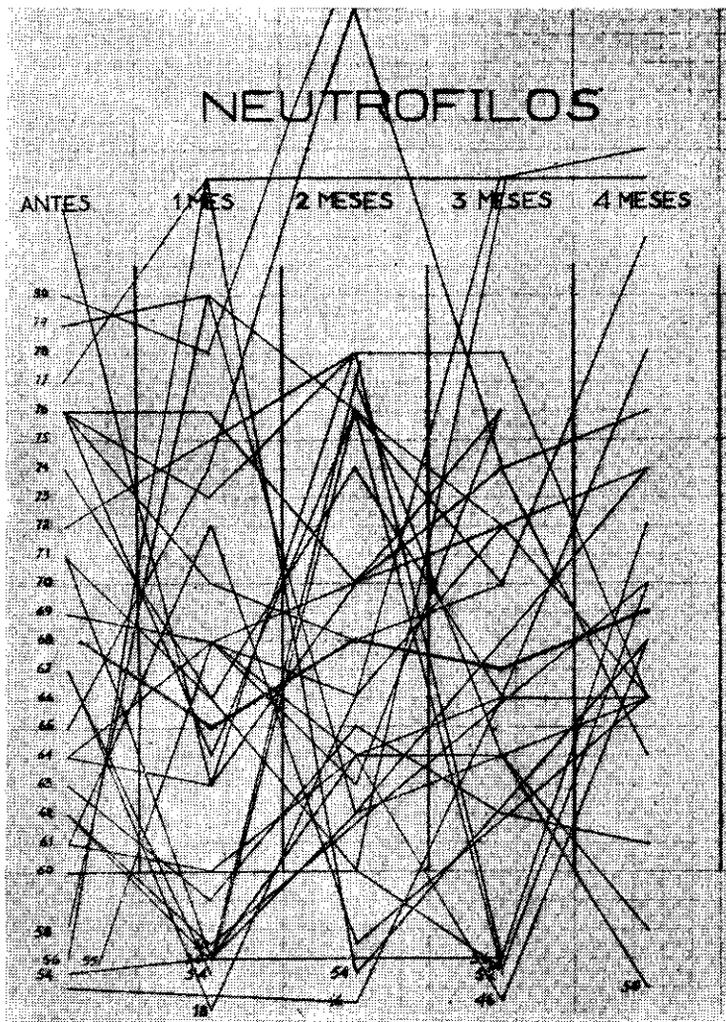
QUIMIOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS

Tratamiento por "Diasona"



# QUIMIOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS

Tratamiento por "Diasona"



tuberculosis de los animales de laboratorio, consideramos justificado que se emprendiera en el Sanatorio que está bajo la dirección de uno de nosotros una investigación de naturaleza clínica en el grupo de enfermos que se nos ha confiado.

Debidamente autorizados por el Secretario de Salubridad y Asistencia, tratamos durante nuestra estancia en Chicago en junio de 1944 con la Casa Abbott y obtuvimos de la misma casa, después de la consideración de los antecedentes científicos del Sanatorio, que en el de Huipulco se experimentara la droga, como único hospital fuera de los Estados Unidos, al que se confiara la investigación del medicamento de modo preliminar a su uso por el público médico.

### Clasificación de los enfermos

Dado el tipo de enfermos que ingresan al Sanatorio de Huipulco era muy difícil contar con un grupo de casos de los llamados mínimos por los autores norteamericanos. Nuestros casos en su mayoría deben clasificarse como moderadamente avanzados y muy avanzados.

Sin embargo, formamos tres grupos como sigue:

Grupo A.—Constituido por enfermos con lesiones de predominio exudativo, con cavernas de pequeñas o medianas dimensiones, de reciente aparición. A priori, este grupo sería el más adecuado de acuerdo con las publicaciones anteriores.

Grupo B.—Este grupo estuvo constituido por enfermos que, siendo susceptibles de tratarse por procedimientos quirúrgicos, presentaban lesiones exudativas o cáseo-neumónicas, sobre las cuales se pretendía influir mejorándolas para hacer la intervención en mejores condiciones.

Grupo C.—En este grupo se incluyeron los enfermos que se consideraban imposibles de mejorar por cualquiera otro procedimiento.

El número de enfermos estudiados fué el siguiente:

Mujeres .....	19
Hombres .....	19

Total 38

El número de casos incluido en cada grupo fué como sigue:

Grupo A .....	3
Grupo B .....	14
Grupo C .....	21
Meningitis tuberculosa .	3 (incluidos en Grupo C)

### Dosificación de la droga

Para el uso de la Diasone se estableció la dosis de 0.90 diariamente para los enfermos que tenían un peso de 50 o más kilogramos y de 0.60 para los que pesaban menos de 50 kilogramos. En algunos casos se excedió la dosis de modo deliberado, proporcionando hasta 1.80 diarios, como ocurrió en los tres casos de meningitis tuberculosa.

Se usó la vía oral en la forma de cápsulas proporcionadas por la casa fabricante. Sólo en un caso se usó como tópico en el velo del paladar en presencia de una ulceración tuberculosa, al mismo tiempo que se dió por vía oral como en los demás.

El término medio de duración del tratamiento fué de 120 días, de acuerdo con el límite arbitrario adoptado por los demás investigadores.

En 26 enfermos se suministraron 2 c.c. de extracto hepático concentrado, cada dos días, para contrarrestar la tendencia a la disminución de eritrocitos y de hemoglobina, variando el término de tratamiento de 13 a 75 días.

El estudio de la concentración de Diasone por el método de Marshall en la sangre, hecho por el doctor Arsenio Gómez Muriel, fué tan desconcertante como lo fué para los otros autores que han escrito sobre el particular.

Las concentraciones porcentuales oscilaron entre 0.75 como mínimo y 4 miligramos como máximo, sin que haya habido relación entre la concentración y la aparición de fenómenos tóxicos.

Tampoco hubo relación entre la concentración de Diasone en la sangre y la mejoría obtenida, pues como se verá más tarde, en los casos de mejoría hubo las cifras más diversas.

Aunque la sintomatología es muy importante, en nuestro estudio dimos una importancia preferente al estudio objetivo de los enfermos, de modo que pudieran obtener resultados no afectados

por la subjetividad de los enfermos o de los observadores en lo posible.

**Manifestaciones tóxicas.**—15 enfermos presentaron vómitos, los que en algunos casos desaparecieron por sí solos sin interrumpir el tratamiento; en otros casos se logró una mayor tolerancia en ese sentido después de una suspensión temporal de la medicación por una semana. En ningún caso la intolerancia fué tal que obligara a la suspensión del tratamiento. Estado nauseoso en otros 15 enfermos, además de los que tuvieron vómitos.

**Apetito.**—En la mayoría de los enfermos el apetito empeoró y sólo en cuatro se notó mejoría de él.

**Diarrea.**—En los enfermos con enteritis tuberculosa, que fueron 3 en el grupo, se notó una mejoría sintomática general, disminuyendo el número de evacuaciones, los dolores abdominales y la aerocolia. En todos los de enteritis tuberculosa se tornaron pastosas las evacuaciones, pero varios de ellos recidivaron sintomáticamente en el curso del tratamiento.

Esta mejoría de los fenómenos intestinales fué independiente de las mejoras o empeoramientos objetivos revelados por el examen de esputos o el aspecto radiológico pulmonar.

**Funciones hepáticas.**—Hubo un caso de defunción por insuficiencia hepática icterígena, que en la autopsia se reveló como degeneración amarilla del hígado. Aunque el enfermo no ingería alcohol desde hacía muchos meses, tenía antecedentes alcohólicos francos.

**Aparato respiratorio.**—6 enfermos manifestaron disnea y uno más por franca agravación de lesiones. Total de casos con disnea: 7.

Una enferma que ingresó afónica mejoró quedando ligeramente disfónica.

**Cianosis.**—16 enfermos presentaron cianosis, variable a distintas horas aparentemente.

**Aparato circulatorio.**—11 enfermos se quejaron de palpitaciones; en 8 hubo dolor precordial ligero, y mareos en 11 casos.

No hubo casos de edema. La auscultación no reveló nada anormal en estos casos.

Un caso presentó púrpura hemorrágica después de treinta días de tratamiento, habiendo desaparecido esa púrpura después de tratarse por varios días.

3 casos tuvieron urticaria, 2 de ellos durante 9 y 12 días respectivamente.

**Sistema nervioso.**—Cefalea (duración de 1 a 42 días) 29 enfermos. Insomnio 6. Astenia marcada 12. Hiperexcitabilidad nerviosa 10. Fotofobia 15. Dolor en globos oculares 6. Ardor en conjuntiva ocular 11.

**Estudio hematológico.**—Muchos de los enfermos mostraron al principio de la experiencia una caída de los glóbulos rojos, estimándose la pérdida aproximada en 1.000,000 (16 casos). En 10 casos se notó un aumento moderado de los glóbulos rojos. La gráfica colectiva muestra esas diversas tendencias y en una línea más gruesa la tendencia compuesta o sea la resultante de todas las tendencias. Se puede apreciar que el punto de partida medio fué 4.600,000, con franco descenso en el curso de los tres primeros meses y una reacción ascendente en el curso del último mes hasta 4.250,000. La pérdida media fué, pues, de 350,000. Nótese, sin embargo, que hubo las variaciones más caprichosas. Es de observarse, como caso interesante, el de un enfermo que tenía 6.250,000 eritrocitos al iniciarse el tratamiento, en el que hubo un descenso hasta 4.750,000 al segundo mes, reaccionando al tercero hasta 5.250,000.

Otro, con una cifra inicial de 5.800,000, descendió hasta 4.400,000 al segundo mes, para reaccionar al fin de los cuatro meses, volviendo a 5.500,000 antes de terminar la medicación.

También es de notarse que sólo hubo 2 casos en los que la cifra de eritrocitos descendió hasta 3.000,000; uno de ellos tenía previamente 4.250,000 y el otro 4.400,000. El que tenía inicialmente 4.250,000, después de descender hasta 3.000,000, reaccionó vigorosamente hasta alcanzar la cifra de 5.000,000, teniendo al final 4.500,000.

**Hemoglobina.**—Inicialmente las cifras oscilaron entre 100% y 65%. La mayoría tenía cifras bajas, entre 80 y 90%.

En general se mantuvo la cifra al fin del primer mes; pero después hubo descenso franco en la mayoría, como se observa en la gráfica, y al final hubo tendencia a volver a la cifra inicial de modo casi general.

La línea de las tendencias resultante muestra un ascenso bien

definido, pues parte de 83% y asciende al final de la observación hasta 92%.

**Leucocitos.**—En el número de los leucocitos las cifras iniciales oscilan entre 7,000 y 15,000, dominando los que contaban 8 a 11,000. La tendencia fué hacia la hiperleucocitosis moderada hacia el fin del primer mes, manteniéndose ligeramente sobre la cifra inicial hasta el fin.

Debe notarse, sin embargo, que hubo enfermos que tuvieron cambios muy acentuados en uno u otro sentido, como puede observarse en la gráfica, en la que la impresión de las líneas que describen las tendencias es anárquica en general; pero el ascenso inicial parece ser más constante en el primer mes de observación.

Sólo se registraron dos casos en los que los leucocitos descendieron a 5,000 cuando al principio tenían cifras de 8,000 y 8,500. Uno de ellos reaccionó hasta la cifra inicial sin suspender el tratamiento y el otro reaccionó después de suspender el uso de la droga.

Aproximadamente en 50% de los casos en que hubo leucocitosis provocada aparentemente por la droga, la cifra de leucocitos excedió los 10,000.

**Neutrófilos.**—La tendencia de los neutrófilos no es de considerarse sistematizada, como puede observarse en la gráfica, al grado de que la curva resultante de las tendencias pierde su valor. Las observaciones aisladas tienen mayor importancia, sobre todo una de ellas en que hubo aumento a más de 90% de neutrófilos y otro en que se llegó a esta cifra. La relación de la neutrofilia con el estado de evolución del padecimiento no pudo seguirse de manera que tenga valor para la estimación de influencias.

**Linfocitos.**—Las cifras iniciales de linfocitos fueron entre 8 y 33%, predominando entre 14 y 24% con una media de 19. La media se mantuvo sensiblemente sin alteración, con tendencia a bajar al cabo de cuatro meses hasta 16.

**Relación linfocitos-monocitos.**—La media inicial de la relación linfocitos-monocitos fué de 2:1; ascendió a 3:1, manteniéndose así hasta el fin. De todos los casos sólo 4 tuvieron una relación superior a 4:1 al empezar la observación; al terminarla sólo uno tuvo una relación superior a 4:1 (14:1), el cual inicialmente la tuvo de 3:1.

**Monocitos.**—Los monocitos igualmente variaron; pero la me-

dia descendiende de 10 a 9 en el segundo mes y en el tercero para volver a 10 al final.

**Eosinófilos.**—La cifra inicial de eosinófilos es de 3 y ascendió al segundo mes a 4 para volver a 3% al tercero y cuarto meses. Aunque la media se mantuvo dentro de lo normal, hubo ascensos individuales sorprendentes en casos numerosos relativamente, como puede verse en la gráfica; pero en general estos ascensos fueron transitorios.

**Indice polinuclear neutrófilo.**—Las cifras iniciales fueron en su mayoría inferiores a 275. Pocos casos rebasaban este número. Se notó muy marcada tendencia al ascenso, pues la media al primer mes fué 290, al segundo 296, al tercero 304 y al final 293. De todos los elementos hematológicos que se consideran con significación pronóstica favorable éste fué el que más se orientó en ese sentido.

**Resultados radiológicamente considerados. Acción sobre las cavernas.**—Creemos que la acción sobre las cavernas es de las más importantes y por ese motivo les dimos cierta preferencia para la observación. La objetividad de las observaciones constituye un factor que da enorme valor a las mismas.

De los 38 casos observados, 29 tenían cavernas radiológicamente visibles en número variable.

Con caverna única .....	18
Con dos cavernas .....	6
Con tres cavernas .....	4
Con cuatro cavernas .....	1

Hubo desaparición de cavernas radiológicamente sólo en casos de caverna única.

Cavernas desaparecidas:

1 caverna.—Tipo de clasificación C.	
1 caverna.— " " " " A.	
1 caverna.— " " " " A.	
Total 3 cavernas desaparecidas	(10%)

Hubo disminución de cavernas en dos casos:

1 caverna.—Tipo inflado B.	
1 caverna.—Tipo reciente B. con reac. pericav.	

Hubo crecimiento de las cavernas en 6 casos (20%).

Las cavernas permanecieron inalteradas en 19 casos (60%).

Por lo que se ve, la influencia sobre las cavernas es muy diferente de la obtenida por Petter. No dejamos de anotar, como un hecho, que en general el tipo de cavernas en las que se pretendió influir en nuestro grupo es de las más antiguas.

Concentración de Diasone en los casos más favorablemente influenciados en cuanto a las cavernas: L.G.: 1.80.—A. M. C.: 0.75 a 4 mg.—J. O.: 0.5 a 4 mg.

2 casos de los 3 en que se observó el cierre de las cavernas, fueron de los clasificados dentro del tipo A, es decir, que tenían lesiones de tipo exudativo y cavernas de reciente formación.

En uno de los casos en que desapareció la caverna (J. O.) se prolongó el tratamiento por seis meses (180 días), lo que se hizo al notarse la tendencia a cerrar la caverna.

En otro de los casos favorables (A. C.), habiendo disminuído notablemente el tamaño de la caverna, se prolongó el tratamiento hasta 180 días también.

Esta enferma fué inicialmente clasificada como B, y su estado general era muy precario. Actualmente está a punto de salir sin cavernas visibles, reabsorción casi completa de infiltrados y lavado gástrico negativo.

**Acción sobre los esputos.**—Todos los casos escogidos para esta experiencia clínica tenían esputos persistentemente positivos. Se desecharon aquellos que en su serie de exámenes de esputos tenían intercalados algunos esputos negativos recientemente. Los exámenes de esputos se hacen por homogeneización y concentración de manera habitual en el Sanatorio; aquellos que resultan negativos ameritan un examen de contenido gástrico reiterado.

De los 38 enfermos, en 5 los esputos se tornaron negativos, coincidiendo la negativación de los esputos con el cierre aparente radiológicamente de las cavernas en 2 casos.

En un caso de cierre de caverna no se negativó el esputo, pero se trataba de un caso con lesiones bilaterales.

En otro caso de negativación de esputos, sin cerrarse la caverna, se trataba de una caverna insuflada.

**Influencia sobre el peso.**—Al término del tratamiento, en 14 enfermos hubo pérdida de peso, oscilando entre 50 gms. y 4.500.

En 17 enfermos el peso aumentó entre 300 gms. y 16.000 gms.

### Resumen

Se sujetaron a una experiencia clínica con Diasone 38 enfermos del Sanatorio de Huipulco clasificados así:

Tipo A.—Con lesiones de predominio exudativo con cavernas pequeñas o de medianas dimensiones, de reciente aparición	3
Tipo B.—Enfermos susceptibles de tratarse por procedimientos quirúrgicos, pero que tenían algunas lesiones exudativas o caseoneumónicas sobre las cuales se deseaba influir a fin de llevarlos a la operación en mejores condiciones	14
Tipo C.—Enfermos imposibles de mejorar por cualesquiera otros procedimientos	18

De estos enfermos eran 19 hombres y 19 mujeres.

Se usó como dosis diaria la de 0.90 gms. para los que tenían un peso mayor de 50 kms. o más, y la dosis de 0.60 para los que tenían menos de 50 kgms. de peso.

Las concentraciones obtenidas de la droga fueron muy variables, sin relación con las mejorías observadas y sin relación con la aparición de intolerancias o reacciones tóxicas.

La concentración máxima fué de 4 miligramos y la mínima de 0.75 miligramos por ciento en la sangre.

La mayoría de los enfermos tuvieron manifestaciones de intolerancia pasajera, ya sea digestiva, nerviosa o cardiovascular.

Se observó una mejoría sintomática muy definida en los tres casos de enteritis tuberculosa que se trataron, sin que haya ocurrido mejoría de sus lesiones pulmonares ni haya habido influencia sobre las cavernas o sobre los esputos.

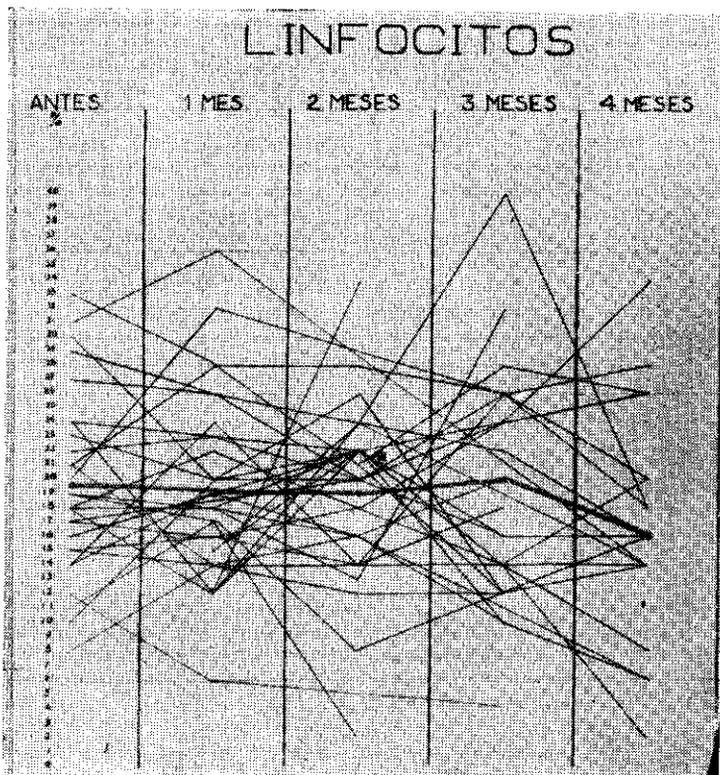
El estudio hematológico reveló que hay una tendencia temprana al principio de la administración de la droga hacia la disminución de los eritrocitos, considerándose la pérdida durante el primer mes en 1.000,000 aproximadamente; pero más tarde hay una reacción hacia la recuperación del número de los eritrocitos.

Otro tanto ocurre con las cifras de hemoglobina, que después de un descenso inicial tienden a volver a las cifras primitivas.

Los leucocitos se modificaron aumentando ligeramente; no hubo casos de hiperleucocitosis acentuada ni de leucopenia. La cifra de descenso más baja llegó a 5,000 leucocitos.

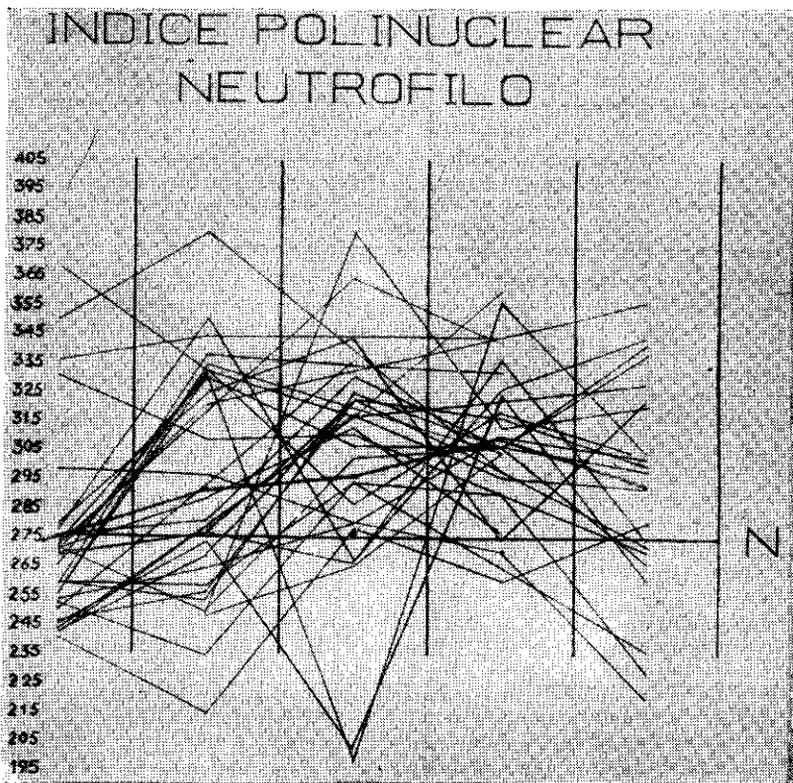
# QUIMIOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS

Tratamiento por "Diasona"



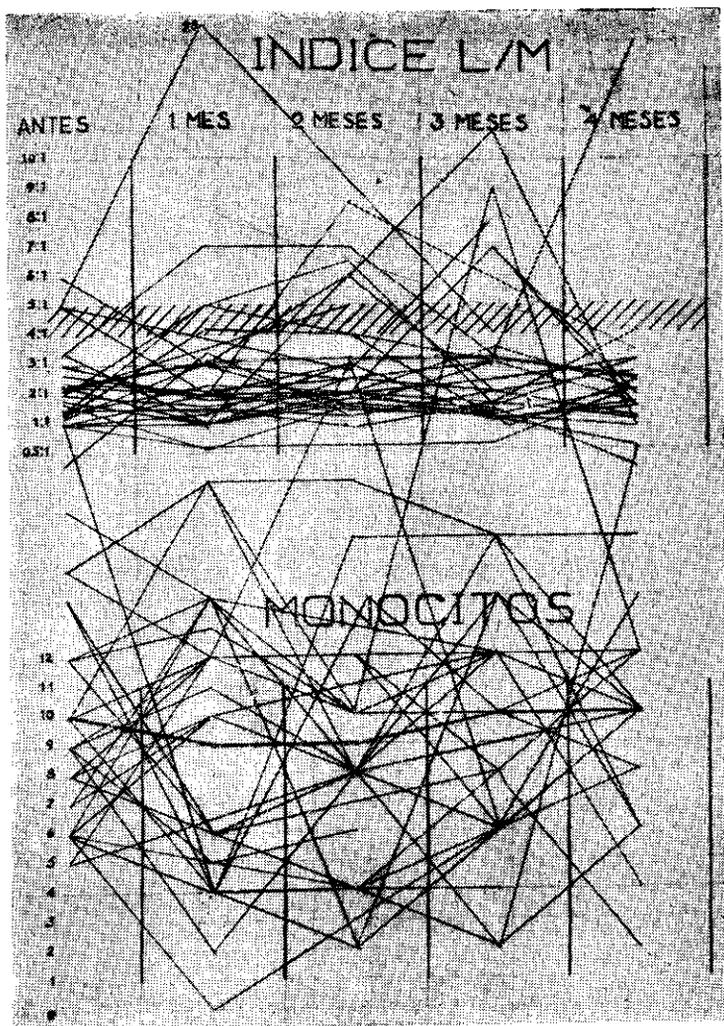
# QUIMIOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS

Tratamiento por "Diasona"



# QUIMIOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS

Tratamiento por "Diasona"



La neutrofilia fué de lo más variado, por lo que no se pueden extraer conclusiones a este respecto.

Los linfocitos, que oscilaron entre las cifras de 14 y 24 al principio con una media de 19, se mantuvieron con escasa modificación para bajar hasta el fin de la observación a una media de 16.

La relación de linfocitos-monocitos, que fué originalmente de 2:1, mejoró hasta 3:1, manteniéndose así hasta el fin. Los monocitos variaron, descendiendo ligeramente de 9 a 10.

Los eosinófilos de una cifra media inicial de 3 ascendieron a 4 y hubo algunas variaciones muy sorprendentes, pero transitorias.

El índice polinuclear neutrófilo tuvo una marcada tendencia a ascender, pues de cifras en su mayoría menores de 275 al principio, ascendieron progresivamente hasta 293 al final. De todos los elementos de pronóstico favorable este fué el más decididamente mejorado.

De los 38 casos observados, 29 tenían cavernas radiológicamente visibles. De ellos 18 tenían caverna única y el resto dobles o múltiples. Sólo se notó influencia sobre las cavernas únicas.

De los 29 casos cavitarios, en 3 se ocluyeron las cavernas, coincidiendo en dos de ellas con negativación de esputos. (10% oclusión).

Las cavernas ocluidas se clasifican así:

Tipo A de clasificación .....	2
Tipo C de clasificación .....	1

Hubo crecimiento de las cavernas en 6 casos (20%).

Las cavernas permanecieron inalteradas en 19 casos (60%).

La concentración de la Diasone en los casos de oclusión de cavernas no mostró relación alguna con la mejoría, pues osciló de 0.5 a 4.00 miligramos por ciento.

Todos los casos eran inicialmente con esputos positivos de modo persistente. De 38 enfermos, en 5 se obtuvo negativación de los esputos, coincidiendo con cierre de cavernas en dos.

De los restantes, en 2 fué pasajera la negativación.

Porcentaje de negativación de esputos 12%.

En los enfermos que padecían meningitis, en número de tres, se dieron dosis más altas hasta 1.80 diariamente. En 2 de ellos con resultado favorable muy pasajero. No influyó la droga de manera alguna en la marcha hacia el término fatal de estos casos.

Hubo un caso de atrofia amarilla del hígado, que sin duda estuvo relacionada con la administración de la droga.

En ningún otro caso se considera que la droga haya agravado el curso de la enfermedad.

### Conclusiones

I.—La experiencia con la sulfona denominada Diasone, hecha en 38 enfermos en el Sanatorio de Huipulco, demuestra que la droga influye poco en la evolución del padecimiento y que, si alguna acción se puede esperar, es probable que sea en los casos de reciente evolución con cavernas pequeñas, ya que sólo en dos casos de este género se obtuvo mejoría franca.

Sin embargo, el número de casos con lesiones de predominio exudativo, siendo tan reducido en esta experiencia, no autoriza a extraer conclusiones por ahora sobre la influencia sobre las lesiones de ese carácter; pero obliga a persistir en la experiencia clínica en ese grupo de enfermos.

II.—La droga tiene una toxicidad definida que se manifiesta sobre la citología hemática de manera preferente y sobre el sistema nervioso; aunque las manifestaciones son reversibles, son de temerse algunas más graves como ya se han presentado en otras partes.

III.—Se ha notado una influencia sobre la enteritis tuberculosa en tres casos y sólo de manera sintomática, por lo que precisa el estudio ulterior más detallado y amplio de la acción en las tuberculosis extrapulmonares. También induce a esto la observación de un caso de úlcera del velo del paladar que cicatrizó después de la aplicación local de Diasone.

IV.—Aunque estos resultados por ahora no sean halagadores, hay indicios de que la terapéutica de la tuberculosis está encaminándose por una ruta susceptible de conducir al descubrimiento de una droga que, siendo menos tóxica, pueda tolerarse a dosis mayores a fin de hacer posible una acción sobre el hombre, semejante a la que se obtiene en la experiencia sobre animales de laboratorio.

También es posible que el uso de la droga, modificando las

condiciones de su aplicación mediante una medicación complementaria antitóxica, pueda proporcionar resultados mejores que los hasta aquí obtenidos.

### Notas

Para la selección de los enfermos de acuerdo con la clasificación que se ha dado, se hicieron juntas del personal y sólo se hizo la aplicación en los enfermos en que se encontró unanimidad de criterio respecto de su clasificación y de la indicación de la droga.

La droga se suministró personalmente por uno de nosotros (E. G. S.), a fin de evitar cualquier mixtificación o engaño y se comprobó que los enfermos la deglutían.

Los enfermos que se sometieron a la experiencia fueron 19 de los servicios de los doctores Cosío Villegas y Miguel Jiménez y 19 del servicio del doctor Donato G. Alarcón.

El control de los datos y la coordinación del uso del medicamento, así como de la estadística, estuvo a cargo del doctor Eduardo García Salazar, médico interno del Sanatorio.