

TRATAMIENTO DEL TABARDILLO CON P. A. B. A. *

Por el Dr. SAMUEL MORONES,
académico de número

En 1944, Yeomans,^o Snyder y colaboradores,¹ comunicaron los resultados obtenidos en el tratamiento del tifo exantemático por medio del ácido para-aminobenzóico. Dicho trabajo lo realizaron en el Fever Hospital del Cairo, Egipto, durante una incrementación de dicho padecimiento y llegaron a las siguientes conclusiones: 20 casos de tabardillo fueron tratados con P. A. B. A. Su curso clínico fué comparado con el de 44 casos sin ese tratamiento y la referencia que se puede dar de este estudio señala: 1º Grandes cantidades (25 gramos por día) de P. A. B. A. se les suministraron a enfermos de tifo. 2º Ningún efecto desfavorable se anotó cuando la droga fué dada en forma apropiada, excepto una tendencia a la baja en las cifras de glóbulos blancos. 3º Cuando se inició la cura durante la primera semana del mal, el curso clínico del mismo resultó mucho menos grave en los sujetos tratados con P. A. B. A. que en los que no lo fueron. El promedio de días de fiebre, fué considerablemente más corto en los que recibieron la cura que en el grupo testigo y, por lo tanto, aseguran dichos autores que el P. A. B. A. ejerce definitivamente una acción benéfica en la evolución del tifo, siempre que la droga sea suministrada en forma temprana.

Las dosis empleadas por este grupo de investigadores fué de 2 gramos cada dos horas, en forma de tabletas de 0.5, por lo tanto 4 tabletas, deglutiéndolas con 25 c. c. de solución de bicarbonato de sodio al 5% y además la cantidad de agua que fuera necesaria para conservar una diuresis de litro a litro y medio por día. La dosis inicial fué de 4 a 8 gramos. En esa forma se llega al promedio de 25 gramos en 24 horas. La palanca

* Trabajo de turno reglamentario, leído en la sesión del 10 de septiembre de 1947.

de concentración sanguínea con esa posología se registró entre 10 y 20 miligramos por 100 c. c. y se observó que la absorción y excreción del medicamento eran muy rápidas, de allí la necesidad de hacerla ingerir cada dos horas, día y noche. El tratamiento fué sostenido en esa forma hasta lograr que la temperatura rectal permaneciera en 37.5 durante 24 horas. La cantidad total que requiere una cura en cada sujeto es aproximadamente de 127 gramos de P. A. B. A. Como signos de intolerancia anotaron: náuseas, pirosis y acidez elevada de la orina en los primeros casos observados; esas molestias fueron fáciles de combatir con las cantidades de bicarbonato de sodio ya mencionadas; como datos de intoxicación, la baja de los glóbulos blancos (en un caso hasta de 1,850) con recuperación muy lenta. En los datos de la fórmula leucocitaria no se observaron cambios de importancia, así como en las cifras de eritrocitos y hemoglobina. Los referidos autores, en vista de lo expuesto, señalan como contraindicación para el tratamiento que nos ocupa, las leucopenias abajo de 3,000 y variantes en la posología según la diuresis, ya que en los casos de oliguria marcada, la droga suele concentrarse en la sangre a cifras más allá de 40 miligramos, concentración que resulta exagerada y eventualmente peligrosa.

Es interesante hacer notar el parentesco farmacológico que existe entre drogas interferentes entre sí como lo son el P.A.B.A. y las sulfonamidas; ese parentesco se refiere a la forma de administración (oral), proporción entre la dosis y las palancas de concentración en sangre, absorción, difusión, excreción, en las respuestas de intolerancia y toxidez, así como en la circunstancia de que tanto uno como las otras, al acetilarse, se inactivan absolutamente. Especulando sobre los mecanismos de posible acción del P.A.B.A., especialmente en las rickettsiosis, los mismos autores recuerdan que dichos microorganismos, según las clásicas concepciones de Wolbach,² se multiplican dentro de las células endoteliales de los pequeños vasos y que en cambio su reproducción extracelular aún no se ha demostrado; además, que la exposición directa de las rickettsias a la acción del para-amino benzoico no las altera en su multiplicación ni en su poder patógeno; que estos datos están de acuerdo con las respuestas observadas en el organismo humano infectado con tifo y sometido a la acción de P.A.B.A., las cuales son lentas y no de rápida recuperación. Por esas razones creen que la mejor hipótesis es aquella que habla de un papel inhibitor ejercido por la medicación sobre la multiplicación del virus del tabardillo dentro de las células, lo cual daría margen a la incrementación de las defensas naturales y al abatimiento concomitante del proceso morboso.

La forma íntima de actuar estaría explicada en las experiencias ya añejas de Pinkerton,⁸ quien demostró que las rickettsias, como los virus, son parásitos estrictamente intracelulares, y en las células se reproducen libremente cuando las condiciones son propicias. Hace mucho tiempo se ha aceptado que esas condiciones apropiadas para las rickettsias son las cifras bajas en el metabolismo de la célula huésped.⁴

Los factores que modifican la actividad metabólica (estimándola o inhibiéndola) parecen ser enzimas que interfieren en los fenómenos de respiración celular. Geif y Pinkerton⁵ señalaron las variantes metabólicas y por consecuencia las distintas receptividades a ciertas infecciones por virus, alterando las cifras de riboflavina y tiamina en las células del embrión de pollo; con el mismo fin emplearon las sulfadrogas y demostraron que las primeras provocan la formación de enzimas estimulantes del metabolismo y las segundas propician la presencia de enzimas que interrumpen o abaten dicho metabolismo. Ellos mismos, al hacer las pruebas de protección del ratón por medio del P.A.B.A. frente a la inoculación con la rickettsia del tifo, pruebas en las que obtuvieron éxito completo, abogan por la idea de que será la influencia que el citado ácido tenga sobre cuatro factores lo que ocasione su efecto benéfico. Dichos factores serían: 1º la temperatura; 2º presencia en las células del mecanismo intacto para su propia respiración; 3º ausencia en las células de enzimas esenciales para el crecimiento de las rickettsias; y 4º presencia en las células de un sistema de fermentos, antagonico a la pululación del virus.

Las experiencias clásicas de protección de animales susceptibles contra infecciones por distintas rickettsias por medio del P.A.B.A. ocupan actualmente la atención de un gran número de investigadores y se trabaja, aparentemente con resultados halagadores, en la fiebre manchada de las Montañas Rocallosas, en tsutsugamushi, enfermedad de Brill, fiebre Q, fiebre botonosa, etc.

Con el objeto de repetir el trabajo de Yeomans y Snyder, fueron seleccionados 60 enfermos en el Pabellón 28 del Hospital General de la ciudad de México. De esos pacientes, 20 recibieron la cura con P.A.B.A., y 40 se observaron como testigos.

La edad promedio de dichos sujetos fué de 29 años. 35 mujeres y 25 hombres. Todos presentaban el cuadro clínico característico del tabardillo y aglutinaron el Weill-Felix a más de uno por seiscientos.

El día promedio en que se inició el tratamiento en el grupo sometido a experimentación fué el octavo, lo que significa que en todos los casos ya se habían producido roseolas o petequias.

Al grupo testigo, como terapéutica solamente se le dió; vitaminas B₁ y C por vía endovenosa (100 miligramos de la primera y 500 de la segunda), régimen alimenticio normal y buen acopio de líquidos a fin de garantizar una correcta hidratación. Cuando se registraron complicaciones sépticas, como neumonía, parotiditis, etc., se echó mano de la penicilina para modificarlas, tanto en un grupo como en el otro.

Ninguno de los sujetos aprovechados para este trabajo había sido vacunado para prevenir la enfermedad y, al involucrarlos en ambos grupos, solamente se tomó en cuenta su fecha de ingreso a nuestro servicio, de tal manera que alternativamente se iban seleccionando; dos de testigos y uno para recibir el tratamiento con P.A.B.A.

El plan de cura consistió en proporcionar como dosis inicial 4 gramos de P.A.B.A., seguidos de la ingestión de 2 gramos del mismo cada dos horas, durante el día y la noche, y cada toma se acompañaba de 25 c. c. de solución de bicarbonato de sodio al cinco por ciento, además del agua necesaria, que, en total, fué de dos litros. El tratamiento se detuvo en cuanto el paciente registraba apirexia durante 24 horas.

No se anotaron manifestaciones de intolerancia como náusea o vómitos y en las cuentas globulares no vimos leucopenias abajo de 3,000; por lo tanto, no hubo necesidad de hacer interrupciones en el tratamiento.

No se dispuso del equipo "ad hoc" para determinar las concentraciones de la droga en la sangre y es la razón por la que esos datos faltan en la presente comunicación.

Los resultados obtenidos en las personas atabardilladas y que recibieron el P.A.B.A. son: Duración promedio de la enfermedad: 14 días, Mortalidad: 7 por ciento. Incidencia de los síntomas nerviosos: 60 por ciento. Complicaciones piógenas que retrocedieron con la penicilina: 3 por ciento. Curación definitiva: 93 por ciento.

En los que no recibieron el P.A.B.A.: Duración promedio de la enfermedad: 14 días. Mortalidad: 9 por ciento. Incidencia de los síntomas nerviosos: 63 por ciento. Complicaciones piógenas que retrocedieron con la penicilina: dos por ciento. Curación definitiva: 91 por ciento.

Si se comparan uno y otro resultados, fácilmente se ve que no existen desproporciones estimables entre los dos grupos observados. Sensiblemente, se condujeron igual los enfermos testigos y aquellos que fueron tratados con P.A.B.A. Ciertamente es que en su totalidad, dichos pacientes habían rebasado la primera semana del mal y que los trabajos realizados hasta la fecha, señalan como condición "sine qua non" para obtener éxito, el temprano suministro del medicamento; en cambio, también es cierto que suele

ser muy difícil el diagnóstico de dicho mal durante los primeros siete días; la mayoría de nuestros enfermos acuden a los servicios hospitalarios cuando dicho plazo ha sido ampliamente rebasado. Sólo será en condiciones de control epidémico especiales y cuando por noción de contactos, cuando se tendrá la oportunidad de seleccionar individuos en circunstancias óptimas. Desgraciadamente eso, por razones de organización sanitaria y educación higiénica, es muy problemático en nuestro país, en donde el tifo es habitualmente endémico y eventualmente epidémico.

En conclusión, puede decirse que no se pudo anotar una influencia favorable en la marcha de los casos de tabardillo tratados con ácido para-amino-benzoico; que reaccionaron sensiblemente igual, los sujetos que constituyeron el grupo testigo; que la similitud de reacción se refiere tanto a la duración del padecimiento, como a los índices de mortalidad, así como a las manifestaciones nerviosas registradas, las complicaciones piógenas y las cifras de curaciones definitivas; y que dichas observaciones concuerdan con las de Yeomans y Snyder en lo que se refiere a la inutilidad de la droga cuando es proporcionada después del séptimo día del mal.

Quiero agradecer al señor doctor José Zozaya su gentileza al poner a mi disposición las cantidades necesarias de P.A.B.A. para realizar el presente trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Yeomans, Snyder y colaboradores.—The Journal of the American Medical Association. Oct., 7, 1944. Vol. 126, pp. 349-356.
- 2 Wollbach, S. P.; Todd J. L. y colaboradores.—The Etiology and Pathology of Typhus, Cambridge, Mass., Harvard University Press. 1922.
- 3 Pinkerton H.—Arch. Exp. Zellforsch. 1934, 15, 425.
- 4 Zinsser H., and Shoenbach, E. B.—J. Exp. Med., 1937, 66, 207.
- 5 Greiff D., Pinkerton H.—Jour. Exp. Med., 1944, 8, 6, 561.