

pende de la cantidad total de penicilina administrada: esterilización en el 76 por 100 de todos los huevos inoculados con 100 unidades de penicilina. La administración de 28,5 ó 57 miligramos de sulfatiazol simultáneamente con la inoculación de las bacterias, no consiguió prolongar la vida de los huevos fecundados ni producir una inhibición bacteriana perceptible. El suero antiestafilocócico de conejo y la antitoxina del suero antitóxico del caballo a las dosis de 0,1 y 0,2 c. c., prolongaron ligeramente la vida de los huevos, pero resultó también insignificante el efecto bactericida de estas sustancias.

Se dedujo de estos experimentos el notable efecto de la penicilina al prolongar la vida de los embriones de pollo, inoculados con estafilococos dorados virulentos a dosis que producen regularmente la muerte de los animales de control. A este respecto, la penicilina se demostró superior al bacteriófago y antitoxina estafilocócica, así como al vioformo, carboximetoxilamina y sulfatiazol. La mayor producción de penicilina ha de relegar el empleo del bacteriófago a un lugar secundario en el tratamiento de dichas infecciones. (per "Farm. Actal." número 19.)

P PENICILINA

ODONTOIATRIA

"La superioridad de la penicilina sobre algunas otras sustancias antibacterianas". JERN (H. Z.) y MELENEY (F. L.). Surgery, Gynecology and Obstetrics, 1945.

Las bacterias más importantes desde el punto de vista quirúrgico son y han sido siempre los estreptococos, estafilococos y los anaerobios Gran negativos esporulados del grupo de la gangrena gaseosa. Existe acuerdo general acerca de la desaparición del peligro de las infecciones por estreptococos hemolíticos gracias al empleo de las sulfonamidas, habiéndose reducido a proporciones casi insignificantes la aparición de septicemias por estos microorganismos. Han fracasado, en cambio, las esperanzas de combatir eficazmente las infecciones producidas por los dos restantes grupos, en las que si bien se obtienen resultados individuales satisfactorios, en conjunto fracasa una gran proporción de los casos tratados.

La experiencia de los autores durante los últimos ocho años con infecciones estafilocócicas, entre las que se incluían septicemias, ha convencido a los autores del valor de la terapéutica por el bacteriófago en este campo, especialmente cuando hay una colaboración entre la clínica y el laboratorio. La posibilidad de emplear la penicilina ha inducido a los autores a estudiar comparativamente la eficacia

de estos dos agentes en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas, habiendo obtenido algunos resultados positivos que constituyen el objeto de este trabajo.

La elección de un método que permitiera apreciar claramente el valor de estos y otros agentes antibacterianos condujo a los autores a ensayar la infección experimental de los huevos de gallina fecundados. Se emplearon huevos fecundados de diez días. La inyección de las sustancias que se ensayaban se hizo dentro del saco alantoideo, en el límite de la membrana corioalantoidea, evitando los grandes vasos sanguíneos. La inyección se hizo a través de una pequeña perforación. Para aliviar la presión en el interior del huevo y permitir el libre paso de líquidos, se hizo otra perforación en la cámara de aire. Después de la inoculación, ambas perforaciones se sellaron con un material estéril. Los huevos inoculados se colocaron en incubadoras a una temperatura de 38,5 a 39,5 grados.

La inoculación en el líquido corioalantoideo de embriones de pollos de diez días con un cultivo de estafilococos dorados produjo constantemente la muerte de los embriones en las primeras cuarenta y ocho horas. La administración de bacteriófago inmediatamente después de la inoculación de las bacterias prolongó la vida de todos los embriones de pollo. Los cultivos del material obtenido de embriones tratados con bacteriófago desarrollaron menor cantidad de colonias bacterianas, que presentaban un carácter degenerativo. Sin

embargo rara vez se consiguió una esterilización completa. La presencia de bacteriófago en el líquido corioalantoideo no evitó, por regla general, la invasión por las bacterias del torrente circulatorio de los embriones, aunque pudo demostrarse la presencia del bacteriófago en la sangre. La multiplicación activa del bacteriófago ocurrió en la mayoría de los casos cuando se emplearon soluciones sin diluir o poco diluidas. Cuando las soluciones eran muy diluidas, rara vez se multiplicaba el bacteriófago y lo más frecuentemente desaparecía por completo. Los experimentos "in vitro" con líquido corioalantoideo y una mezcla de material procedente de los embriones demostraron que el fago antiestafilocócico no solamente se multiplicaba de este medio, sino que producía también una lisis de las bacterias existentes en él. La presencia de sangre de embrión no evitó la lisis bacteriana, aunque se produjo cierta inhibición.

La administración de 100 unidades de la sal cálcica de penicilina en cualquier momento dentro de las seis horas siguientes a la inoculación, permitió la supervivencia de la mayoría de los huevos fecundados durante el período experimental de siete días, naciendo los pollitos cuando se prolongó más allá de este tiempo. Los resultados terapéuticos fueron esencialmente los mismos cuando se administraron 10 unidades de penicilina; en cambio, no se consiguió la supervivencia de los embriones cuando se administró solamente una unidad. Sin embargo, la esterilización completa de los huevos inoculados de-

de la anhidrasa carbónica pueda haber sido enmascarada por la inhibición simultánea de la fosfatasa.

En conclusión: creemos pertinente señalar que mientras la posología usada en nuestros experimentos fué alrededor de siete veces la terapéutica, la concentración hemática resultante fué todavía muy inferior a la empleada por Golding y Silver para demostrar la gran inhibición de la fosfatasa "in vitro".

Se están realizando nuevos trabajos sobre los puntos expuestos en esta comunicación.

C CALCIFICACION, INHIBICION DE LA

ODONTOIATRIA

Inhibición de la calcificación ósea por las sulfonamidas. Benech, Chance y Glynn. per "Notic. Méd. Esp.". 20-II-46,

La reciente demostración, por Golding y Silver, de que algunas sulfonamidas actúan como "inhibidores" de la fosfatasa "in vitro", nos ha animado a presentar una comunicación preliminar de nuestras investigaciones sobre el efecto de las sulfonamidas sobre la formación de los huesos. "in vivo".

Estos experimentos tuvieron por objeto la comprobación de una hipótesis derivada de los descubrimientos realizados por Benesch y otros, de que las sulfonamidas con un grupo $-SH_2NH_2$ libre (por ejemplo la sulfanilamida), inhiben la formación de la cáscara en los huevos de las aves de corral, mientras que no se da ese caso en las sulfonamidas en la que el grupo $-SH_2NH_2$ está sustituido (por ejemplo la sulfopiridina). El primer tipo de compuesto, es un poderoso inhibidor de la anhidrasa carbónica, mientras que el tipo sustituido no tiene efecto alguno sobre esta enzima, como demostraron Keilin y Mann. Se dedujo, por tanto, que la anhidrasa carbónica actúa en la formación de la cáscara, por catalizar el grado o proporción de formación del anión carbonato cálcico que constituye el material de aquélla.

Dado que los huesos contienen cantidades considerables de carbonato, se pensó que la anhidrasa carbónica, además de la fosfatasa, puede desempeñar una parte en la formación de los huesos. Para comprobar esta hipótesis, hubo que escoger un proceso de calcificación que, como la formación de la cáscara del huevo, fuera lo bastante rápido para revelar la influencia de las dosis máximas de sulfonamidas, compatibles con la vida, en las condiciones de calcificación. Se decidió, por tanto, emplear, para este estudio, la calcificación del embrión en desarrollo.

En estos experimentos se emplearon ratonas y ratas en gestación. Las ratonas se dividieron en dos grupos, a los que se administró, respectivamente, sulfanilamida y sulfopiridina, en dosis diarias de 300 mg Kg. por vía oral, en tres tomas iguales, durante los siete a diez últimos días del período de gestación. Las ratas se trataron de modo análogo, con 720 mg. Kg. diarios. Para estudiar el efecto de este tratamiento en el desarrollo del esqueleto, los fetos a término se examinaron histológica y radiológicamente.

La diferencia histológica más sobresaliente entre los fetos de las ratas tratadas con sulfonamidas y los fetos normales de camadas análogas, era la casi completa ausencia de calcificación, a juzgar por el tñido con hematoxilina de las uniones decalcificadas de las rodillas. Estos resultados, sin embargo, deben interpretarse teniendo presente la observación de Cameron, de que la hematoxilina no tñe

las sales de calcio, aunque a menudo identifica zonas en las que se están realizando cambios favorables para el depósito de dichas sales. Las diferencias, en el caso de las ratonas, fueron poco demostrativas, probablemente a causa del escaso desarrollo del esqueleto en esta fase, así como de la dosis inferior suministrada.

Los exámenes con Rayos X de los fetos procedentes de las ratas tratadas con sulfonamidas, acusaron defectos sorprendentes en varias partes del esqueleto, más pronunciados en la calavera; los huesos parietales aparecían casi transparentes.

Es evidente que la disminución o ausencia de la calcificación, no puede interpretarse, solamente, como una inhibición de la anhidrasa carbónica, toda vez que la sulfanilamida y la sulfopiridina tienen, ambas, el mismo efecto cualitativo. A pesar de la demostración por Ercoli y Ravazzoni, de que la actividad de la fosfatasa del salvado de arroz y del "*Asperguillus oryzae*", no es apreciablemente influenciada por la sulfanilamida, la observación de Blum de que algunas sulfonamidas inhiben la fosfatasa ósea, sugirieron que el efecto puede haber sido debido a la inhibición de la fosfatasa. La demostración confirmante, por Golding y Silver, de que tanto la sulfanilamida como la sulfopiridina inhiben la fosfatasa ósea "in vitro", hace más verosímil esta interpretación. Sin embargo, es también posible que en el caso de sulfonamidas con un grupo $-SH_2NH_2$ libre, la inhibición

ruro cálcico sobre la diuresis y sobre el proceso inflamatorio de la enfermedad, y Schluz lo ha empleado en la nefritis de guerra con éxito. El mecanismo de acción de la calcioterapia consiste, según Chiari y Rothlin, no sólo en su acción antiexudativa, sino también en su acción espasmolítica; posteriormente, este último autor comprobó, en sus investigaciones sobre la anafilaxia, un efecto desensibilizante del calcio. Spüler subraya que los buenos resultados se consiguen en la glomerulonefritis aguda, mientras que en las nefritis crónicas no pudo obtenerlos. El autor de este artículo ha confirmado la eficacia del tratamiento cálcico, empleándolo por vía bucal en la forma de Condossan.

En la literatura se ha mencionado la acción diurética del catión Ca, comprobada por prestigiosos autores, entre ellos Meyer, Kohn, Schulz y Singer. Sobre su mecanismo, las opiniones son divergentes, pero lo cierto es que dicha acción es innegable. El autor ha hecho uso del Condossan y del Calcium Sandoz en los edemas de origen hepático, en los que se presentan en los diabéticos por el tratamiento insulínico, así como también en la cirrosis de hígado y nefritis crónica, con componente nefrótico.

Los edemas de origen cardíaco son tributarios de la calcioterapia en unión de la digital. Morris Noal y Alfred Rogen establecieron, en 1940, que los efectos digitálicos se reforzaban con el calcio; pero, aparte de esto en ciertas cardiopatías se han observado efectos benéficos; por ejemplo, en la taquisistolia auricular paroxística. J. Wigler, en la tremulación ventricular provocada por excitación eléctrica sobre el corazón de animales de experimentación pudo apreciar supresión por este medicamento por lo que recomienda su empleo en la fibrilación ventricular, consecutiva a accidentes por la electrici-

C CALCIOTERAPIA

ODONTOIATRIA

Las indicaciones de la calcioterapia por vía oral. por FRANZ KIENLE.

Fortsch. der Therapie, números 9-12, página 347, 1943. [615.1].

I

La administración, *per os*, de los compuestos de calcio ha recobrado actualmente singular importancia desde que las modernas investigaciones experimentales comprobaron una absorción del mismo a través del tracto gastrointestinal. A partir de Rothlin, que realizó sobre ello estudios concienzudos, se supo que en la introducción de las sales de calcio por vía endovenosa el nivel de éste en la sangre experimenta un alza rápida pero que, en breve espacio de tiempo, desciende de nuevo a lo normal; al paso que después de la introducción por vía oral el ascenso se verifica de modo paulatino alcanzando su acmé en el lapso de tiempo que hubiera tardado en bajar al citado nivel normal si se hubiera inyectado en vena; por consiguiente, al cabo de una a dos horas, aproximadamente. La absorción intestinal no es la misma para todas las sales y compuestos cálcicos, ya que se ha comprobado que existe una escala en la capacidad de aquélla según la estructura química. El valor más alto corresponde al gluconato cálcico. Hjort halló en el perro de un 17 a 48 por 100 de subida en su nivel de calcio sanguíneo después de administrarle una dosis de 0,193 grs. por kilo de peso bajo la forma de lactado. Irving probó con esta misma sal en el perro, mediante la introducción en el duodeno, directamente, de 0,04 a 0,24 grs. por kilo, y encontró

un aumento en la tasa sanguínea de un 40 a 214 por 100. Roe y Kahn repitieron estos experimentos en el conejo y en el hombre, confirmando que, con la ingestión de esta sal, se mantenía la elevación del calcio en sangre, sucediendo lo mismo con el cloruro cálcico, de donde se dedujo que el poder de absorción era, aproximadamente, igual para esta última sal, el lactato y el gluconato. De igual manera dicho poder puede reforzarse con la acción de otros compuestos; así pudo comprobarse con la administración simultánea de saponina. Géza Gércloczy y Gabor Berencsy vieron que, con la adición de suero fisiológico, se absorbían mejor las sales cálcicas, y Ruskin comprobó una mejor tolerancia si les añadía vitamina C. El autor de este trabajo ha empleado el Calcium Sandoz, que es un gluconato, y el Condossan, que contiene lactato cálcico con vitaminas, especialmente la C, con resultados muy satisfactorios.

Resume por aparatos o sistemas las diferentes afecciones en que se ha indicado la terapéutica cálcica, sobre todo el Condossan por ingestión. Comenzando por las enfermedades del riñón, cita su empleo de las nefritis de diversa etiología, apoyándose en los trabajos de Achard y Ornstein—que hallaron una disminución del calcio del suero sanguíneo en las nefritis crónicas y, especialmente en algunos casos de nefrosis lipoidea, junto con acusada disminución de albúmina—y en los de Wladimir Junk, que en 1934 describió éxitos magníficos en numerosos casos de nefritis con el lactato de calcio y acaba señalando muy buenos resultados en su material de enfermos renales con el Condossan.

En los sifilíticos que padecen una nefrosis ajena a la enfermedad específica y en los que, por lo tanto, está contraindicada la aplicación de bismuto, si se emplea el calcio simultáneamente, podrán to-

lerar la medicación bismútica, y del mismo modo si se les presenta, en el curso de ésta albuminuria o nefrosis, la calcioterapia permitirá la prosecución de la misma.

Los estudios de Bayliss y Löb establecieron que los iones metálicos juegan un papel primordial en la permeabilidad de la membrana celular; así el ión sodio la aumenta y el ión calcio la disminuye, lo que, según los ensayos de Straub, se debe a alteración de los coloides de la membrana. Hamburger pudo demostrar, en el riñón de la rana que, con la carencia de calcio, aumenta la permeabilidad en forma tal, que da lugar a glucosuria. Rothlin atribuye la acción antiinflamatoria del calcio a que posee una capacidad antiexudativa por acción directa sobre el proceso celular.

Spühler comunicó en 1942 sus experiencias clínicas con sus sales; los casos descritos son demostrativos, y por ese poder de disminuir la permeabilidad celular lo preconiza en las albuminurias residuales de las nefritis agudas y en las nefrosis, sobre todo en las infantiles; pero la indicación más precisa la encuentra en la albuminuria ortostática, en la que ya otros clínicos habían utilizado el calcio. Sus efectos los refiere a que la concentración de hidrogeniones juega un papel importante en la membrana de las células, de tal modo, que la acidosis origina un aumento de la permeabilidad y el calcio modifica esta acidosis, aunque parece más probable achacarlo a la modificación del sistema vegetativo, por el medicamento en cuestión, que estimula el tono del simpático y, por consiguiente, la innervación adecuada de los órganos.

La glomerulonefritis aguda constituye otra indicación, según reputados clínicos. Volhard comunica brillantes éxitos en la forma difusa. Hülse comunica la favorable influencia de altas dosis de clo-

C CALCIOTERAPIA

ODONTOIATRIA

II

dad. Según Hazard, posee el calcio una acción inotrópica directa y, por lo tanto, aumenta la capacidad contráctil del corazón. Rosenow en 1930, recomendó altas dosis de calcio peroralmente en los niños con pericarditis y, en 1932, Prochazka lo utilizó en los adultos.

En los estados alérgicos de la piel y de las mucosas, la terapéutica cálcica goza de gran predicamento por la acción desensibilizante inespecífica; aunque Sherman, B. William y Mary Glidden hayan comprobado que la concentración de calcio en el suero de la sangre no esté alterada en las afecciones alérgicas y que un déficit de calcio no desempeñe ningún papel en la génesis de las reacciones de esta índole.

La importancia de las sales de calcio en la coagulación sanguínea ha sido estudiada desde hace tiempo. Verdolini investigó el efecto de dichas sales sobre el tiempo de hemorragia de la coagulación y sobre la morfología de la sangre, y halló que, por administración oral, resultaba ineficaz y, en cambio, el cloruro cálcico por vía parenteral era un valioso hemostático.

Werner, en 1934, expuso en una comunicación sobre la conveniencia de suministrar calcio por vía oral en las gastroenteritis agudas: en cinco casos los trastornos remitieron con rapidez. Werner recomienda el carbonato cálcico, sobre todo en la hiperacidez y en el *ulcus* gástrico, pues ha comunicado 11 casos de *ulcus* gastroduodenal, acompañados de hiperclorhidria, en los que la investigación radiológica descubrió una gastritis concomitante, y en los que instau-

ró un tratamiento cálcico, al principio en inyección con lo que obtuvo un descenso de la acidez y una mejoría de los síntomas subjetivos; sucesivamente empleó el Calcium Sandoz en polvo, que fué perfectamente tolerado. Con el Condossan se han logrado resultados muy satisfactorios y, teniendo en cuenta la presencia de la vitamina C, que aumenta la capacidad de absorción de las sales de calcio componentes, el influjo favorable del preparado sobre el sistema nervioso autónomo.

En el dominio de la patología digestiva, también las colitis son influenciadas por esta terapéutica. Haskell y Cantarow comunicaron, en 1935, espléndidos resultados con las dosis por vía oral en la colitis ulcerosa crónica.

Greene Bernard y Block, en 1938, se sirvieron del gluconato cálcico, junto con el caolín, en el tratamiento de la disentería bacilar y obtuvieron una disminución de la mortalidad de un 50 a 75 por 100. El autor ha empleado en sus enfermos de colitis aguda y crónica el Condossan y el Calcium Sandoz, quedando muy satisfecho de su eficacia a veces asombrosa.

Entre las intoxicaciones, en la saturnina tiene una indicación probada. Taeger lo recomienda en la intoxicación aguda después de haber recurrido a los medios sintomáticos, haciendo uso de dosis progresivas; al principio en forma de lechada, pero evitando la sobredosificación, que podría originar una movilización de los depósitos de este metal y, en su consecuencia, la reaparición de los síntomas de intoxicación aguda.

El papel de los compuestos cálcicos en la tuberculosis es muy conocido, por sus propiedades sobre el proceso inflamatorio y sobre la hemoptisis, Steiger ha subrayado su utilidad en los enfermos que

pasan de un clima de altura a otro de llanura. En la dieta de Gerson-Hermannsdorfer el desplazamiento del cloruro sódico por el calcio ejerce un papel muy beneficioso. En los últimos tiempos, Stangl ha asignado a estos compuestos los siguientes efectos: el hemostático (aceleración de la coagulación sanguínea), el antiexudativo e inflamatorio (impermeabilización de la membrana celular), aumento de las defensas inmunizantes, descenso de la excitabilidad del sistema nervioso central y vegetativo (acción estimulante del ión calcio sobre el vago y el simpático), el tonificante sobre el corazón y vasos (análogo al de la digital), influencia sobre el sistema increto hormonal, el antialérgico, y la buena tolerancia del calcio sin fenómenos secundarios, aunque carezca de una acción específica sobre el proceso tuberculoso, pero que, en cambio, opera un influjo seguro sobre él, mediante la transformación del mecanismo reaccional y el estímulo de las fuerzas defensivas, mejoría de su evolución y rebajamiento del poder de las toxinas, por lo cual los síntomas más acusados, como son el dermatografismo, exantemas, urticaria, tos, disnea, hemoptitis, astenia, anorexia, trastornos cardiovasculares, sudores nocturnos y labilidad psíquica desaparecen en su mayor parte o totalmente.

Stangl hace hincapié en la eficacia del calcio con vitamina C; de aquí los resultados estimables del Condossan.

Nuevas investigaciones corroborarán y ampliarán las verificadas hasta el momento actual. Con ello este capítulo de la Farmacología y Terapéutica adquirirá una extensión y alcance incalculables.—*J. de V.*, per "Bibl. Méd. Int.", número 3.236.