

la conclusión de que la acción preventiva de la Gramicidina S contra este tipo de infecciones es indudable.

Empleo en la clínica humana.—La Gramicidina se distribuye en ampollas conteniendo una solución alcohólica al 4 por 100 de la sustancia seca. En esta forma se calcula que su estabilidad mínima sería de dos años. En el momento de su empleo se diluye en 100 volúmenes de agua, de modo que cada c. c. de la solución contendrá 4 de Gramicidina. También puede ser empleada en forma de unguento, en cuyo caso la solución alcohólica original al 4 por 100 deberá ser diluida en 50 volúmenes de aceite de ricino.

Serguiev, en un trabajo publicado recientemente, basado en las observaciones de Zirkunenko, Kost y otros investigadores, expone los resultados obtenidos en un grupo de 300 heridos, comprendiendo heridas por arma de fuego, heridas con tejidos necrosados, graves quemaduras, abscesos de la pared abdominal y afecciones anaerobias. Empleó este autor las soluciones acuosas de Gramicidina S, aplicadas cuotidianamente y en abundancia sobre las heridas durante un período de cuarenta y cinco días. Los resultados no pudieron ser más satisfactorios en todos los casos; el microbio desaparecía de la herida infectada en un período de tiempo no mayor de cuarenta y cinco días. Varios casos de supuración crónica, cuya duración oscilaba entre seis y ocho meses, reaccionaron favorablemente a este tratamiento, curando en quince o veinte días. La desaparición de los tejidos necrosados, lo mismo que la aparición del tejido de granulación y la epitelización, se producía rápidamente.

Además de lo expuesto, la Gramicidina S ha sido empleada con excelentes resultados en el tratamiento de la osteomielitis, abscesos pulmonares y pleuresías purulentas; en este último caso, previa aspiración del contenido purulento de la pleura, la solución cuosa de Gramicidina S era inyectada en la cavidad pleural.

M MICOINA

ODONTOIATRIA

AGUIRRE DE CÁRCER: "Una nueva micoína bacteriostática: La Gramicidina S".—*Farma. Act.*, pág. 283.

Gause observó, entre centenares de cepas bacterianas, que un solo cultivo de tierra de jardín se mostraba muy eficaz contra el estafilococo. En investigaciones posteriores, esta cepa de Gause-Bramhnikoa sirvió de fuente para el aislamiento y producción en gran escala de un nuevo polipéptido bactericida, al que se dió el nombre de "Gramicidina".

El organismo que Gause logró aislar de su cepa pertenece al tipo de *Bacillus brevis*, descrito por Stokes y Woodward. Alcaliniza el caldo azucarado y da lugar a la producción de sulfhídrico en caldo peptonado.

Obtención de la forma cristalizada.—Para obtener en forma cristalizada pura el principio activo elaborado por su cepa bacteriana, Gause emplea el siguiente método: se mezcla un volumen de extracto alcohólico bruto de Gramicidina con tres volúmenes de agua y se actúa en distintas etapas por medio de éter, con el fin de eliminar las sustancias lipóideas. La solución, privada así de lípidos, es evaporada en seco a una temperatura que oscila entre los 37 y los 40°. El residuo seco es disuelto en una pequeña cantidad de alcohol calentado al baño de María a 40-45°. Se añade a continuación carbón de madera, y la solución caliente es rápidamente filtrada, una vez realizado lo cual se coloca sobre hielo. El principio cristaliza rápidamente. La masa cristalizada es separada por filtración de la solución madre y lavada sobre un filtro con acetona fría. Finalmente, con objeto de obtener el mayor grado de pureza, y siguiendo el mismo procedimiento, el principio activo es recristalizado dos o más veces.

Con objeto de demostrar la acción antibacteriana de la Gramicidina,

Gause realizaba la siguiente experiencia: después de diluir con agua la solución alcohólica al 4 por 100 de la Gramicidina pura cristalizada, la mezclaban con un volumen igual de caldo de cultivo conteniendo un 10 por 100 de suero humano. A continuación añadían una gota de cultivo microbiano en cada tubo, colocándolos seguidamente en la estufa a 37°, durante toda la noche. La acción bacteriostática era juzgada por la ausencia de desarrollo microbiano, para apreciar lo cual se hacían siembras en placas de gelatina. La ausencia de desarrollo en estas placas demostraba claramente la acción bacteriostática.

La Gramicidina ha demostrado ser más eficaz contra el estafilococo que contra el estreptococo y el neumococo.

Química.—Insoluble en el agua, en los ácidos y en los álcalis, la Gramicidina se disuelve fácilmente en alcohol; en acetona lo hace con mayor dificultad. Calentada con un 22 por 100 de C₁H, no se disuelve más que al cabo de dieciocho a veinte horas, siendo preciso que pasen de treinta y cinco a treinta y seis horas para que pueda observarse una hidrólisis completa.

El punto de fusión está comprendido entre los 268 y los 270°; su contenido en nitrógeno corresponde a un 13 por 100. Da una reacción Biuret positiva, siendo, por el contrario, negativas la reacción xantoproteica y la de Millon. La Gramicidina S contiene grupos amidos y carboxílicos libres; la presencia de los primeros ha podido ser demostrada por la reacción con el ácido nitroso.

El estudio de la fracción básica del hidrolizado demostró que la Gramicidina S no contiene arginina ni histidina, al revés de lo que sucede con la leucina, ornitina y prolina.

Toxicidad y estabilidad.—La Gramicidina, a pesar de ser más activa que la tirotricina de Dubos, no se muestra más tóxica que ésta.

Numerosas experiencias han demostrado que, para las ratas blancas, la dosis L. D. 50 de Gramicidina, es decir, la dosis que determina una mortalidad de un 50 por 100, si empleamos la vía intraperitoneal, se eleva a 15 miligramos por kilo de peso. Por otra parte, las soluciones conteniendo de 400 a 800 miligramos de Gramicidina por c. c., no perjudican la actividad de los leucocitos en las heridas cuando son utilizadas en aplicaciones locales. Kost y Stanko han demostrado que el desarrollo de los fibroblastos y de los macrófagos es muy activo en las heridas irrigadas regular y abundantemente con solución acuosa de Gramicidina.

Otra característica de la Gramicidina es su gran estabilidad. Una temperatura de 160° no altera en nada la actividad antibacteriana de su forma seca cristalizada. Tampoco ha podido observarse ninguna disminución en su actividad al añadirle C₁H al 1 por 100. Únicamente la adición a las soluciones acuosas de Gramicidina S de sustancias lipóideas en una proporción de un 4 por 100, disminuye ligeramente su acción destructora sobre los gérmenes Gram negativos, no apreciándose, en cambio, variación alguna en su acción sobre los Gram positivos.

Acción preventiva contra la infección anaerobia.—Gause y Bramhnikova, para demostrar esta acción preventiva contra la infección anaerobia, realizaron la siguiente experiencia: inocularon Cl. Welchii en heridas de los músculos de los cobayas objeto de la experiencia, saturando a continuación dichas heridas. El total de cobayas fué dividido en dos grupos, tratando a uno de ellos con una solución acuosa de Gramicidina conteniendo 400 de esta sustancia por c. c., mientras que al segundo grupo, constituido por los animales de control, se les inyectaba solución salina fisiológica. El resultado fué que en los animales tratados con Gramicidina S, la mortalidad correspondió a un 5 por 100, mientras que en los animales de control ésta alcanzó un 53 por 100. Podemos, pues, sacar

Entre las complicaciones, pues, del paludismo mal tratado o sin tratamiento, como estos dos casos, y junto a otros procesos consecuencia de la debilitación de defensas, hay que recordar estos procesos gangrenosos de evolución tan rápida y sombría, que, al igual que en el Kala-azar, agravan extraordinariamente el pronóstico.

of the Faraday Society, 39, 348-359; diciembre de 1943. B. M. B. 299.

N NOMA

ODONTOIATRIA

Dos casos de noma (papel de la infección palúdica), por el DR. D. ALFONSO INFANTE, médico de los Servicios Sanitarios de la Zona. Director del Círculo Médico de Dar Driuch.

Entre las causas que predisponen a la aparición del noma se citan el sarampión, tuberculosis, tifoideas y el paludismo algunas veces. Presentamos dos casos de estomatitis gangrenosa consecutivos a esta última infección parasitaria y que ensombrecieron el curso de una enfermedad no tratada.

Arbía Bentz Suliman Mohamed, de unos cinco años de edad, natural de Tafersit, es hija del Caíd del mismo nombre. Nos la traen a la consulta el día 14 de agosto de 1944. Hace ocho días empezó a salirle un "grano" en comisura labial derecha, que se ulceró y creció rápidamente. Anteriormente, y durante dos meses, le habían dado fiebres diarias con ligeros escalofríos, que no se trató, y desaparecieron. Desde entonces: intensa palidez y algunas diarreas.

Actualmente proceso gangrenoso de olor insoportable, terriblemente destructivo, que se extiende a todo el labio superior, parte del pómulo derecho y alas de la nariz, estando convertido todo lo que resta de carrillo derecho en una masa negra mortificada, que al descubrirla deja ver unas masas fétidas, gangrenosas interiores, donde pululan en gran abun-

dancia larvas de dípteros (*Wohlfahrtia Magnifica*). El resto, circundante al proceso gangrenoso, no ofrece aspecto inflamatorio alguno. Los maxilares superior e inferior están intensamente necrosados, con pérdidas de casi todas las piezas dentarias de ese lado.

Palidez muy intensa de la piel y mucosas. Bazo número 2 de la escala de Boyd. Taquicardia a 130, temperatura 37°. No se encuentra nada anormal en el resto de la exploración.

En el análisis de sangre: leucocitosis de 10,150 y anemia intensa (2.100.000), con poiquilocitosis y gran cantidad de normoblastos. Polinucleosis y monocitosis. No se ven parásitos.

Se le hace cura local con limpieza y resección de grandes partes mortificadas. Lavado con suero fisiológico y antigangrenoso y se le inyectan 0,30 gr. de Neosalvarsán, evacuándola al Hospital de Villa Nador, donde fallece al poco tiempo de ingresar, a pesar del intenso tratamiento efectuado posteriormente.

Jamina Bentz Kaddur Laarbi, de unos dos años de edad, natural de Beni Ukil (Metalza). La trae su madre el día 5 de mayo pasado porque hace un mes se le puso mala la encía superior, a nivel del primer molar, se ulceró, poniéndose al principio de color gris sucio y luego negra, corriéndose la ulceración al labio superior. No recuerda que haya tenido fiebre.

Actualmente, proceso gangrenoso que se extiende a todo el labio superior y parte de las dos mejillas, según se ve en la fotografía núm. 2.

Olor pútrido. Intensa palidez de piel y mucosas. En la exploración no hay más datos que una ligera esplenomegalia (número 1 de Boyd) y taquicardia a 130.

En las extensiones sanguíneas efectuadas se observan Esquizontes de *Pl. Vivax*: 11.000 leucocitos; 2.300.000 hematíes. Fórmula leucocitaria: 35 segmentados; dos cayado; 18 linfocitos; 20 monocitos; 18 mieloblastos; seis linfoblastos y un metamielocito.

Se le hace cura local disecando algunos trozos necrotizados y un lavado intenso con solución salina y suero antigangrenoso e inyectándole 30 c. c. de este suero. Se le dan tres gramos de Paramida Faes (no disponíamos de sulfamida tiazolada) diarios, durante tres días, aparte del tratamiento antipalúdico y local. Perdemos de vista a la enferma, que, nos dicen después, falleció a los pocos días.

Creemos se trata, pues, de dos casos muy demostrativos de la importancia que puede tener el paludismo en la aparición del noma o estomatitis gangrenosa. La intensa debilitación producida por esta infección contribuye sin duda a la facilitación de esta enfermedad. En el primer caso, aunque la búsqueda del hematozoario fuese negativa, la impresión clínica y la historia anterior de la enferma no dejaban lugar a dudas sobre la primitiva infección malárica. En el segundo no se veía tan clara la relación con el paludismo si no hubiera sido por el resultado del análisis efectuado, al encontrar el parásito, que es de notar era una forma *Vivax*.

boca y la cara interna de la mejilla; sabida es la acción bactericida de la saliva.

Otros datos a tener en cuenta en este caso es la ausencia de lupus de la piel de la cara, al que siempre se inculpa de ser el causante del lupus bucal.

Queda por estudiar una faceta de este problema del lupus. Y es la tendencia a la invasión y transformación en epitelioma que se observa en la evolución de este proceso patológico y que no se observa en otras lesiones tuberculosas.

Las *formas clínicas* con que se presenta la tuberculosis en la boca en orden de mayor a menor frecuencia, son la lúpica, la ulcerativa, la tuberosa y diseminada. Este es el criterio de Bo Burman. Aun añade a éstas algunas formas de periodontitis poco estudiadas.

En cuanto a la presencia de localizaciones tuberculosas en el boca, las opiniones están divididas. Freystadt, cree que las manifestaciones tuberculosas en la boca no son frecuentes: en diez mil casos por él estudiados (de tuberculosis en general) ha encontrado lesiones en el 3 por 100 de los hombres y en el 1,6 de las mujeres. De éstos, la mitad eran localizaciones en la lengua.

Nosotros creemos que esta *frecuencia* es mayor y que unas veces queda sin diagnosticar y otras sin hacer tal investigación.

Bo Burman y E. Jenson sustentan el criterio de que la rareza de esta localización es sólo aparente.

La exploración de la cavidad bucal, debía confiarse al especialista, como más capacitado para diferenciar las pequeñas lesiones mucosas y dentarias, que al tisiólogo podrían pasar desapercibidas, bien sea por falta de instrumental adecuado o por desconocimiento de la patología estomatológica.

L LUPUS

ODONTOIATRIA

Lupus tuberculoso de la cavidad bucal, por FERNANDO ORENSANZ GUTIÉRREZ, *Odontólogo de la Beneficencia Municipal*, per Med. Pract.

Las manifestaciones tuberculosas en la cavidad bucal no son tan raras como en general se admite; en la bibliografía de la tuberculosis se encuentran con relativa frecuencia casos clínicos de tuberculosis bucal (Bo Burman, Farber, Corbin, Williger, Rute, etc.), que sería interesante recopilar para apreciar su justo valor estadístico en comparación con otras localizaciones extra pulmonares, tales como la cutánea, nasal amigdalina y laríngea.

En orden de frecuencia, las localizaciones intrabucal más frecuentes son las linguales, siguen las amigdalinas labiales y de la mejilla; después las de las encías (Euler) y se describen algunos casos de localización en la tonsilla palatina (Williger).

En el curso de una exploración de la cavidad bucal, con motivo de tratamientos efectuados, observamos una lesión en la mucosa de la encía vestibular del maxilar superior que describiremos a continuación.

La encía presenta dos zonas afectas por el proceso en estudio, separadas por tejido sano: una corresponde a los incisivos 21| y otra al |2. En la primera, apreciamos una zona de mamelones carnosos como casquetes esféricos, regulares, de color rojo, que resaltan sobre la palidez normal circundante. Se extiende verticalmente desde el borde cervical hasta el surco labio-gingival superior; y lateralmente desde el 1| al 2|.

Este tejido es friable y está despegado del hueso; con un estilete se pueden separar estos mamelones, dejando ver una ulceración, que ellos enmascaran, con exudado blanquecino escaso. Los dientes 21| están mo-

vedizos y decolorados. La lesión es casi indolora, tanto, que la enferma no le da importancia.

La otra zona enferma a nivel del |2 es más pequeña y forma como una media luna abrazando el cuello del diente; tiene los mismos caracteres, pero sin ulceración y menor movilidad del diente.

En radioscopia se aprecian: en campo superior y medio derecho presenta una siembra de nódulos imprecisos, irregulares y duros. En región parahilar, dos imágenes ulcerosas de bordes finos del tamaño de 5 centímetros. En campo superior izquierdo numerosas trabéculas confluentes, etcétera. (Dr. Tello).

Análisis: Espujo positivo; V. S. 37; Leucocitos 13000, poli 64, eo 4, linf. 32 Se diagnostica una tuberculosis pulmonar productiva cirrótica.

Se hace biopsia, obteniéndose el siguiente informe (Dr. Martínez): Inflamación crónica del dermis, representada por una intensa infiltración de células cianofílicas y abundante neoformación de vasos. En algunos puntos, el epitelio de revestimiento está engrosado y se inician algunos cordones epiteliales hacia la profundidad. Se ven bastantes carioquinesis. ¿Epitelioma?

En vista de la afonía que persiste, es visitada por el especialista otorrinolaringólogo, quien diagnostica una tuberculosis laríngea.

Al mismo tiempo que seguía el tratamiento de sus lesiones laríngea y pulmonar, fué tratada por nosotros con extracción de sus dientes movedizos y cauterización de los focos mucosos.

Las piezas dentarias que fueron extraídas, presentaban sus raíces destruidas parcialmente, con descubrimiento del conducto radicular y destruyendo su contenido.

A pesar del tratamiento aplicado, dichos focos lúpicos siguieron ensanchándose, invadiendo las articulaciones de los dientes contiguos.

La enferma fallece a los diecinueve meses de la primera consulta por agravación de su proceso infeccioso.

Todos los datos hallados nos llevan a diagnosticar un Lupus tuberculoso de la encía (por lo que se refiere a su enfermedad bucal). El hallazgo del bacilo de Koch y las lesiones pulmonares y laríngea descartan sea discutida su etiología.

El aspecto macroscópico, la marcha crónica y la tendencia invasora son propios del proceso lúpico. El análisis histológico, que a primera vista parece impugnar el diagnóstico hecho, es casi un certificado de lupus. En su primera parte nos habla de proceso inflamatorio crónico del dermis, que muy bien puede ser tuberculosis. En una segunda parte aprecia un estado de transformación maligna (cordones epiteliales y carioquinesis abundante) que es muy frecuente en el lupus (Darier).

Faltó la investigación del bacilo de Koch en los tejidos. Pero aunque ésta se hubiera realizado y no se hubiera encontrado ni bacilo, ni la citología propia del tejido tuberculoso, no quedaba descartada la idea del lupus. Sabido es que tanto la rareza de bacilos como la falta de células epitelioides y demás, propias del tubérculo miliar, se encuentran frecuentemente en tejidos clínicamente tuberculosos.

Como hemos manifestado al comienzo, *este caso clínico presenta algunas particularidades*. Coincidiendo con un caso descrito por Euler y otros de que tenemos conocimiento, ha residido la lesión precisamente en la encía vestibular superior, a nivel de los incisivos. Hemos buscado la causa de este hecho.

Podría inculparse a la mayor facilidad a los traumatismos repetidos que posee esta región de la encía vestibular superior, por ser la más accesible desde el exterior. También nos parece que dicha parte está menos protegida por la saliva que otras zonas, tales como el suelo de la

El autor pasa a discutir la posible relación entre metabolismo de las aminas en el cerebro y el desarrollo de narcolepsia clínica, que es sabido se alivia con la administración de amfetamina (benzedrina). Es una observación experimental que la adición de amfetamina a cortes cerebrales en un medio de glucosa no modifica la respiración ni modifica la disminución de respiración debida a narcóticos. Así, la narcolepsia clínica y la marcosis provocada difieren en este aspecto importante. No obstante, está demostrado que la adición de amfetamina a la corteza cerebral respirando en presencia de tiramina y otras aminas inhibitorias neutraliza la inhibición. La inhibición de la respiración cerebral en presencia de tiramina es debida a la oxidación de la amina a aldehído; la amfetamina compite por la aminooxidasa. Las aminas, tales como la *l*-efedrina, trietilamina, triisopamilamina, hordenina y amfetamina, son muy débilmente oxidadas por aminooxidasa y tienen una fuerte afinidad por la enzima. Por consiguiente, son poderosos inhibidores de la aminooxidación.—*Per. Farm. y Terp.*, VI, 62.

N NARCOTICOS

ODONTOIATRIA

J. H. QUASTEL: Efectos de los narcóticos y de la benzedrina sobre los procesos metabólicos en el sistema nervioso central.—*Transactions of the Faraday Society*, 39, 348-359; diciembre de 1943. B. M. B. 299.

En esta contribución de la Estación Experimental de Rothamsted del *Agricultural Research Council*, el autor pasa revista a los datos en favor de la hipótesis de que los narcóticos intervienen en una cadena respiratoriooxidativa esencial, que actúa sobre un sustrato que es principalmente glucosa.

En el pasado han existido ciertos reparos en relacionar la marcosis con la supresión de las oxidaciones cerebrales, debido a la disparidad entre la pequeña cantidad de narcóticos necesarios para producir narcosis y la gran cantidad requerida para inhibir las reacciones enzimáticas. Ahora se ha visto que, puesto que el efecto farmacológico del narcótico usado es esencialmente localizado, no es de esperar un gran descenso en el proceso de enzimático de todo el tejido. Ha quedado establecido que el oxígeno utilizado por el cerebro se emplea principalmente en la combustión de la glucosa aportada por la sangre, y cualquier falta de glucosa o de oxígeno da por resultado el retraso y luego la abolición de los potenciales corticales, terminado en inconsciencia.

Los hechos observados son como sigue:

1. En una serie de siete barbituratos a una concentración de 0,12 por 100, la inhibición en el consumo de oxígeno de la papilla cerebral de cobayo en presencia de glucosa va paralela al aumento de la actividad hipnótica.

2. El paralelismo se extiende a narcóticos de estructura química muy diferente, a saber: cloral, paraldehído, hioscina y atropina. Además, cuando se examina una serie de narcóticos que comprende etiluretano, hidrato de cloral, fenobarbitona, clorbutol (chloretona), hexobarbitona (evipan) y brometol (avertin), por el método más sensible de cortes de cerebro, es posible demostrar que las diferentes concentraciones narcotizantes de estos compuestos producen inhibición consistente de la respiración de cortes de corteza cerebral, y que esta cantidad es aproximadamente de 15 por 100. Esta cifra puede ser mayor cuando se examinan centros localizados.

3. La inhibición no tiene lugar con todos los sustratos; es más marcada con glucosa, lactato y piruvato, en tanto que el succinato y la *p*-fenilendiamina no sufren alteración.

4. La inhibición de oxidación de la glucosa, lactato y piruvato por los narcóticos se observa en el hígado, riñón o diafragma hasta aproximadamente la misma intensidad que en el cerebro.

5. A baja concentración el efecto es reversible; las concentraciones elevadas producen cambios irreversibles. Se observan dos efectos: a), en el rápido equilibrio entre el narcótico y el sistema respiratorio, consistente con las funciones de acción de masa observadas cuando la inhibición no es mayor de 40 por 100, debido al uretano, cloral, chloretona, barbituratos, brometol (avertin) y iones de magnesio; y b), un lento desarrollo de cambio irreversible con elevadas concentraciones de barbituratos o clorbutol, y con bajas concentraciones éter, alcohol etílico e indol.

6. El estado constante de respiración disminuida en cortes cerebrales producido por bajas concentraciones narcóticas de fenobarbitona o chloretona, depende de la concentración de K^+ en el me-

dio. Con concentraciones de K^+ de 0,0128 M—doble de la del suero normal—se obtiene en seguida una inhibición continuada. A concentraciones de 0,002 M la respiración se ve que desciende en presencia de narcóticos, a lo primero más lentamente, pero al final a un nivel mucho más bajo que con la elevada concentración de K^+ . Cuando la temperatura del experimento, que se lleva a cabo de ordinario a 39° C., se hace descender a 29° C., la variación deja de percibirse.

7. Cuando se aumenta ocho veces la concentración del sustrato no se observa ninguna variación sobre el efecto de inhibición en el cerebro de rata con clorbutol. Esto sugiere que el narcótico entra en equilibrio con un componente del sistema respiratorio y es independiente del sustrato.

8. Un estudio del efecto inhibitorio del clorbutol en la dehidrogenasa láctica de papilla cerebral demuestra que existe una simple competición por la enzima, según la ley de acción de masa, entre narcótico y sustrato. En contraste con esto se encuentra que la inhibición narcótica de la respiración cerebral no es debida a inhibición de dehidrogenasas que afectan la glucosa, lactato o piruvato. Además, las concentraciones inhibitorias de narcóticos no afectan la oxidación del succinato de sodio o de la *p*-fenilendiamina. Se sugiere que la explicación se encuentra en la afinidad de los narcóticos por un componente especial del sistema respiratorio aeróbico. La observación de que durante la glicólisis anaeróbica por la corteza cerebral no se observa inhibición, proporciona nuevas indicaciones de que los narcóticos a bajas concentraciones no afectan a las dehidrogenasas.

9. Un examen de los sistemas respiratorios aislados y conocidos de tejidos limita el efecto de la inhibición narcótica a un tejido componente, posiblemente una flavoproteína.