

RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

LOS MODERNOS DESINSECTANTES EN MEDICINA PREVENTIVA

M. FIGUEROA TABOADA

De Sanidad del Aire. Tisiólogo de la Lucha Antituberculosa Oficial.

Durante la pasada guerra, no obstante los progresos alcanzados por la medicina preventiva, volvió, como en todo conflicto bélico, a presentarse el problema de las enfermedades transmitidas por artrópodos, debido al aumento de número de hombres parasitados que siempre ocurre en estas circunstancias; como reflejo de este hecho ha llegado a escribirse, en una comunicación de la UNRRA¹, el concepto de que la guerra es una bendición para los niveles de vida inferiores, desde piojos para abajo.

Esto trajo como consecuencia un notable impulso de los trabajos sobre desinsectantes, ya muy avanzados al comienzo de la contienda, los que en muchos casos no fueron divulgados hasta el final de las hostilidades, lo que demuestra el interés e importancia que a tales investigaciones se les concedía. Tanto es así, que por MAC KENNA² se cita entre los errores del Estado Mayor alemán el no conceder importancia en un principio al D. D. T., cuyas propiedades fueron puestas de manifiesto y era fabricado en un país vecino a Alemania.

Así no ha de extrañarnos la gran frecuencia con que en la actualidad se habla de modernos desinsectantes. Sin embargo, en la aplicación de este calificativo no podemos ser guiados por un criterio cronológico, es decir, por su reciente aparición. Creemos que tal denominación debe ser reservada para aquellos que además de un avance importante han representado una modificación profunda en las técnicas de desinsectación.

El número de desinsectantes aparecidos en el último decenio es muy grande, entre los que llamaríamos recientes, no modernos según nuestro criterio, figuran aquellos que actúan por inhalación con los que se trataba de sustituir al óxido de etileno y cianuro de hidrógeno, muy utilizados a partir de la guerra de 1914-18, eficaces, pero peligrosos. Entre los más importantes citaremos: en Inglaterra, según DAVID³, el cloruro de metilalilo y el formato etílico; en Norteamérica, según LATTAR y YEOMANS⁴, el bromuro de metilo; en Rusia, según EVREINOVA y colaboradores⁵, el formato de metilo, y en Alemania, según ROSE⁶, el tricloroacetonitrilo.

Estos, aparte la mayor o menor eficacia de alguno, tenían también el mismo inconveniente que la desinsectación por el cianhídrico y los medios físicos, que si bien bastaban para destruir los insectos, no protegían contra la reinfección.

Los insecticidas por ingestión, en los que se había logrado grandes avances, no tenían aplicación en la lucha contra los insectos hematófagos. En el grupo de los insecticidas por contacto se encontraban el piretro, obtenido del crisantemo de Dalmacia (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) y el rotenon, uno de los más importantes productos de la raíz del derris (tóxica para los insectos y los peces), empleada en el Perú para la pesca, mas estos cuerpos y sus derivados se inactivan rápidamente por la acción de la luz y oxidación, careciendo de la persistencia necesaria para una protección eficaz. Las necesidades de la guerra hicieron insuficiente la producción de estas sustancias, escasez que se acentuó aún más por la entrada en guerra del Japón. Todo ello condujo a investigaciones que permitieran hallar un sustituto o un activador del piretro que permitiera una reducción de su contenido en los desinsectantes. Por otro lado, se buscaba el compuesto químico de acción persistente que ocasionalmente una protección eficaz durante el mayor tiempo posible. La persistencia de acción de los insecticidas era problema que preocupaba grandemente a la Sanidad de los ejércitos beligerantes, principalmente para la lucha contra los pédiculos, puesto que no obstante el extendido uso de lavaderos de campaña y estaciones de desinsectación, rápidamente los soldados volvían a infestarse en cuanto se ponían en contacto con alojamientos o compañeros parasitados; aparte de los refugiados y prisioneros, que constituyan focos de diseminación de parásitos y de enfermedades.

Este problema condujo a los intentos de conseguir una protección prolongada mediante el tratamiento de las ropas, bien por el espolvoreamiento o por impregnación con sustancias diversas. Entre las sustancias empleadas para el espolvoreamiento, la primera que se reveló eficaz, según BUSVINE⁷, fué el llamado "A. L. 63", obtenido en Inglaterra (CRAUFURD-BENSON y MAC LEOD)⁸, que se preparó a principios de 1940. En Rusia también se preparó un polvo contenido difenilamina, el que, según FEDDER⁹, se utilizó en amplia escala en los inviernos de 1941 y 1942; también fué empleada la llamada fórmula "SK", cuyo principio activo era el turpeno clorinado, sobre la que existen di-

versas publicaciones de IVANOVA¹⁰, KHANENIA y JURALEV¹¹ y SOBOLEVA¹².

La entrada en guerra de los Estados Unidos condujo a numerosas investigaciones en el mismo sentido. La primera mezcla utilizada allí estaba formada por piretro, isobutilo, undecilena-mida y dinitroanisal, la que se mostró activa, mas ofrecía la desventaja de la inclusión del piretro en su fórmula, sustancia que escaseaba grandemente.

El otro procedimiento de protección, o sea, la impregnación de ropas con desinsectantes, sólo puede ser empleado en sujetos que puedan ser provistos de ropa, y que, una vez quitada y limpia, pueda volver a ser tratada; por tanto, se utilizó en soldados y personal médico.

En Inglaterra, uno de los primeros tratamientos por impregnación, que según BUSVINE¹³, protegía frente a la reinfección alrededor de un mes, fueron las aplicaciones de tiocianato. En Rusia, según SOFOLEVA¹⁴ y JURALEV¹⁵, se empleó el bis-etil-xantógeno, y por KALABUKHOV¹⁶ se llevaron a cabo pruebas de impregnación con piretro, que también se hicieron en Norteamérica por JONES¹⁷ y colaboradores. Mas todos estos procedimientos tenían variados inconvenientes. Los tiocianatos originaban irritación y picores, el bis-etil-xantógeno tenía un olor fuerte y desagradable, y el piretro, que escaseaba, sólo era eficaz en cantidades elevadas, que apenas resultaban prácticas, y todos ellos eran casi totalmente eliminados con los lavados de ropa.

El pediculus capititis planteaba también un problema; no olvidemos que ataca a personas incluso de costumbres pulcras (BUSVINE)⁷, en su mayoría mujeres y muchachas jóvenes.

En un país con un nivel higiénico tan elevado como Inglaterra, MELLANBY^{18 a, 18 b} antes y en los años de la guerra, encontró en los distritos urbanos las muchachas en edad escolar infestadas en un 50 por 100, y el 30 ó 40 por 100 de los chicos presentaban indicios de infestación. La movilización general y la evacuación de ciudades obligaron a prestar atención a este problema.

En su consecuencia, fueron ensayados nuevos medios de lucha contra el parásito: el polvo de derris, recomendado por BUXTON¹⁹ y MURPHY²⁰, da al pelo un aspecto enyesado, siendo precisa su permanencia varios días para ser eficaz, lo que lo hace inaceptable. La emulsión de benzoato de bencilo tiene cierta utilidad en el tratamiento de la pediculosis, según BLASCKSTOCK²¹; mas de los trabajos de SMITH²² se desprende que carece de acción sobre las liendres, y siendo sobre el piojo adulto su efecto mucho menor del que se había supuesto.

Por BUSVINE y BUXTON²³ fueron ensayados dos tiocianatos diferentes diluidos en aceite y rotenone e incluidos en una crema y en una loción se podían aplicar con suma sencillez y no molestaban al sujeto, protegiéndole durante una semana. Por iniciativa del Ministerio de Sanidad

Inglés, estas sustancias se ensayaron ampliamente en unas 10.000 personas, y una de las fórmulas de tiocianato se recomendó para uso general. En el Canadá se utilizaron los mismos preparados en concentraciones algo más débiles, adicionadas con piretro, según TWINN y MAC NAY²³.

Los norteamericanos, utilizando los cellosol-ves empleados corrientemente en perfumería, prepararon una loción bastante eficaz, según DAVIS y HANSEN²⁴, con fenilcellosolve, que confiere protección durante cuatro días, mas tiene el inconveniente de dar al pelo un aspecto ligeramente pegajoso. También por los norteamericanos SHELANSKI y colaboradores²⁵ fué recomendada una loción que contenía tiocianato de isobornilo, pero carece de efecto protector.

Mas no era solamente el problema de la pediculosis el que preocupaba a los beligerantes; los frentes de combate establecidos en los más distantes lugares de la tierra exponían a grandes masas de hombres a la acción de los artrópodos hematófagos más diversos. No es, pues, de extrañar el interés que despertó la aparición de los que realmente merecen el calificativo de modernos desinsectantes, en el que figura en primer lugar el grupo del D. D. T.

Desde hacía más de diez años la casa Geigy trabajaba en el campo de los insecticidas; paralelamente a los trabajos sobre insecticidas hidrosolubles se llevaban a cabo numerosas investigaciones sobre sustancias que no reunían esta propiedad. Entre ellas se comprobó que la 4,4'-diclorofenil sulfona y sus derivados eran muy activos por ingestión, pero no tenían acción sobre los artrópodos que se alimentan por succión, como ocurre con los hematófagos, parásitos del hombre y diversos animales.

Entre los múltiples cuerpos sintetizados y sobre los que se experimentó, se hallaba el derivado clorofórmico del dicloro-difenilmetano, o sea, el dicloro-difenil-triclorometil-metano, que posteriormente se popularizaría con el nombre de D. D. T., cuya fórmula ya había sido descrita por OTMAR ZEILER, 1834. LAUGER²⁶ y colaboradores creyeron haber obtenido un tóxico de acción duradera que actuaba por ingestión. La acción por contacto fué descubierta por MÜLLER, colaborador de LAUGER, que rociaba un campo de patatas parasitado por el escarabajo rojo, cuando cayeron al suelo algunas larvas, que se escondieron en la tierra. MÜLLER cogió una patata de aquélla y la llevó a su laboratorio. A la mañana siguiente las halló muertas, con gran sorpresa suya, puesto que no habían podidoingerir las partes vegetales impregnadas.

Estudiadas sus propiedades, se vió que era mucho más eficaz que los preparados de piretro y derris; mucho más estable también, por lo que los materiales con él tratados conservan su actividad durante largo tiempo. Con un amplio campo, o, según la expresión de DOEER²⁷, espectro de acción sobre los insectos en los que nunca se observó una reversión de los síntomas

tóxicos, siendo en la práctica inofensivo para los mamíferos.

Las sustancias lipoideas de la cutícula de quitina son las vías por las cuales el insecticida por contacto alcanza su punto de actuación. Los trabajos de HURST^{28, 29, 30 a, 30 b} sobre modalidades físicoquímicas y arquitectónicas de la cutícula, unidos a los conocimientos sobre las características grasosas o cerasas de la epicutícula (WIGGLESWOER^{31, 32}, WIESSMANN³³, BEAMENT³⁴) no solamente nos ilustran sobre la comprensión de la acción tóxica por contacto, sino también pueden explicar las diferencias de actividad de algunos insecticidas. El concepto de acción tóxica, por contacto, específico (DOMENJOZ³⁵), indica sólo una de las posibles vías de introducción del tóxico en el organismo, lo que es debido a un proceso físicoquímico, características que se han aprovechado para conseguir una acción electiva, puesto que, dada la alta organización de los parásitos, no podría lograrse por medios puramente químicos sin hacer correr un riesgo a los organismos parasitados.

Estudiando la fórmula química del D. D. T., se observa que, al igual que los insecticidas naturales por contacto, debe este efecto, y por tanto la aptitud físicoquímica para producirlo, a dos distintas agrupaciones contenidas en su molécula, una tóxica propiamente dicha y otra liposoluble capaz de hacer franquear a la primera la cutícula.

En el caso preciso del D. D. T. parece ser que, una vez atravesada la cutícula, se disuelve en la sustancia nerviosa y progresaría hasta llegar a los ganglios. Este transporte, según LAUGER y colaboradores²⁶, se verificaría por las vías linfáticas endoneurales y disuelto en los lípidos de la linfa. Como prueba del transporte del tóxico se cita la observación de WIESSMAN³⁶: si se arrancan las extremidades de una mosca común, a los tres-cinco minutos después de haberlas puesto en contacto con D. D. T. no aparecen los síntomas de intoxicación.

Como hechos demostrativos de su acción sobre el sistema nervioso, se citan las observaciones de WIESSMAN^{37, 38} referentes al orden con que progresan los síntomas después de poner en contacto un tarso con el tóxico y cómo autotomizan sus patas siguiendo también un determinado orden. Así como las de EMMEL³⁹ y ZINKERNAGEL⁴⁰ sobre la manera de autotomizar sus patas ciertas clases de moscas después del contacto con el insecticida.

El punto de ataque del tóxico se creyó eran los ganglios ventrales del insecto, tesis que parecía apoyada por el cuadro observado en los mamíferos tras la administración de dosis suficientes de D. D. T., en los que se desarrollaba un cuadro semejante al de los insectos, siendo la localización de los trastornos de naturaleza central, como lo prueban aquellos experimentos en los que, provocando el bloqueo periférico o medular con fármacos diversos o practicando

la sección nerviosa, desaparecen la hiperquinesia en los territorios por ellos inervados.

Pero si bien en los insectos el cuadro tóxico es similar, existen ciertos hechos en discordancia con los observados en los mamíferos. En los primeros, la interrupción del aflujo nervioso ganglionar no hace cesar la parálisis; si seccionamos la pata de una mosca intoxicada con D. D. T. en aquella fase en que aparece temblor, éste sigue en la pata aislada durante dos-tres horas; el mismo efecto puede conseguirse con la extremidad aislada de una mosca no intoxicada.

Para interpretar este hecho se ha pensado si el punto de actuación del tóxico sería el que BETHE⁴¹ había llamado a fines del siglo pasado sistema nervioso periférico de los artrópodos. Haciéndose posteriormente nuevas descripciones por RICHET, BIEDERMANN y VON UEXKÜLL⁴² y por VON BUDDENBROCK⁴³ en las pinzas aisladas de cangrejo, el llamado sistema nervioso-cutáneo, en relación con el sistema cerebro-medular, y que manda además ramas nerviosas directamente a los músculos y fibras musculares, el que tendría una misión semejante al del sistema extrapiramidal de los mamíferos. La diferenciación de este sistema periférico con amplia independencia parece ser posible, según la opinión de varios autores, por lo primitivo del sistema nervioso de los artrópodos, y a él incrimina VON RUDDENBROCK⁴³ la motilidad espontánea que puede observarse en las patas de artrópodos amputadas. Sobre este sistema, admite DOMENJOZ³⁵, se efectúa la acción del D. D. T., aun cuando el mismo autor especifica que, por ahora, sólo se trata de una hipótesis sin confirmación absoluta.

Entre los numerosos trabajos que comprueban la acción del D. D. T. sobre distintas clases de artrópodos figuran, entre los más notables, los de DOMENJOZ, quien lo ha experimentado en una serie muy numerosa; en España también, por PIÉDROLA, se han verificado excelentes investigaciones sobre desinsectantes, comprobando la gran sensibilidad de moscas, mosquitos y pulgas, así como también la resistencia del *Cimex lectularis* y la del *Ornitodus arraticus*, vector de la fiebre recurrente española.

La intensa acción insecticida, la amplitud de actuación, la persistencia, la propiedad de ser incolora e inodora y prácticamente inofensiva para los mamíferos, han hecho que la sustancia que nos ocupa haya pasado a representar un importantísimo papel en medicina preventiva, tanto que se ha llegado a decir que para aquélla significaría el descubrimiento de las propiedades del D. D. T., lo que la antisepsia de LISTER representó en otro terreno.

Aunque su margen de empleo es muy grande, según se desprende de las investigaciones antes citadas, mencionaremos solamente los resultados obtenidos y las técnicas a seguir sobre insectos de amplia difusión.

El hecho de más resalte debido a la acción de este moderno desinsectante fué el lograr reprimir la epidemia de tifus exantemático aparecida en Nápoles en 1943-44, en la que se trataron diariamente con el insecticida 75.000 personas hasta un total de 1.300.000. Anteriormente ya se había empleado con éxito el producto, no obstante las difíciles condiciones en los Balcanes; los rusos también lo han empleado con éxito en Moscú (invierno de 1942 y 1943), y los franceses en Argelia (SERGENT y BEGUET, 1944) ⁴⁷.

La lucha contra el p. vestimenti con D. D. T. podemos efectuarla por espolvoreamiento y por impregnación.

El primero de dichos métodos fué utilizado en Nápoles, en las 40 estaciones de desinsectación montadas por la Comisión Americana contra el tifus, insuflándolos por medio de sencillos aparatos sin desnudar el sujeto, en un plazo de dos minutos. El espolvoreamiento puede hacerse bien simplemente con cajas fuelles de cartón, cajas con orificios, procedimientos lentos y menos económicos o bien utilizando dispositivos diversos: fuelles de azufrar, espolvoreadores, como los usados para la dispersión de polvos larvicidas en las campañas antipalúdicas, o bien por medio de pistoletes espolvoreadores accionados por aire comprimido. En España, PIÉDROLA y colaboradores ⁴⁸ han ideado un pistolete de este tipo que permite hacer el espolvoreamiento en treinta y seis segundos. La concentración óptima es al 10-15 por 100 de D. D. T. en polvo inerte; confiriendo protección para dos o tres semanas (PIÉDROLA ⁴⁸, BUSLHAND, MCALISTER, JONES y CULPEPPER ⁴⁹). Dada las costumbres del parásito, MOOSER ⁵⁰ rechaza el consejo de STORCK ⁵¹ de friccionar la superficie del cuerpo, sólo aconsejable en el caso del p. pubis, puesto que los parásitos sólo se ponen en contacto con la piel cuando van en busca de alimento, volviendo después a la ropa.

La impregnación de ropas se utiliza cuando el personal que ha de emplearlas tiene grandes posibilidades de ser parasitado. Persiste durante unas seis semanas (MOOSER, JONES, FLUNO y HENDRICH ⁵², MUSGRAVE ⁵³) y tras el lavado, aun cuando es aconsejable que a continuación del mismo sean tratadas de nuevo; los tejidos no sufren alteración ni ocasiona trastornos al individuo. Los alemanes utilizaron este método en el frente oriental, los americanos también para el desembarco en Europa; según BUSVINE ⁷, ha sido la primera vez que tropas de combate en condiciones difíciles se vieren virtualmente libres de piojos.

En el p. capititis, SCOBIE ⁵⁴, utilizando las soluciones de D. D. T., afirma que, además de destruir los parásitos, confiere protección durante catorce-dieciocho días; MOOSER ⁵⁰ no comparte esta opinión; en autoinvestigaciones pudo comprobar que a las treinta y seis horas no existía protección contra el parásito. Esto cree es debido a la grasa contenida en cabellos y

cuerpo cabelludo, pues en experiencias efectuadas por este autor las vaselinas que contienen D. D. T. se comportan poco eficazmente, pues parece ser que el índice de repartición del principio activo entre la vaselina y la cutícula de quitina es tan superior en la primera, que sólo afecta a los pedículos en una cantidad que resulta inferior a su umbral de acción.

En las moscas y mosquitos se han practicado numerosos trabajos con el D. D. T., principalmente en la Musca domestica. Esta sustancia, utilizada en pulverizaciones, no abate las moscas rápidamente; necesita de diez a quince minutos para tener efecto sobre ellas; por tanto, para conseguir un efecto rápido, se asocia con el piretro. Las pulverizaciones británicas standard para uso general, según CRAUFURD-BENSON ⁵⁵, son: 0,05 por 100 de piretrinas más 0,3 por 100 de D. D. T., o 0,03 por 100 más 0,5 por 100 de D. D. T., que para mayor seguridad exceden de las dosis mínimas que se han demostrado útiles para destruir las moscas. Pues PARKIN y GREEN ⁵⁶ demostraron que el 0,05 por 100 de D. D. T. más el 0,02 por 100 de piretrinas no tenían una acción satisfactoria; mas el empleo de una concentración de 0,1 por 100 de D. D. T. y 0,03 por 100 de piretrina fué eficaz tanto en los ensayos como en la práctica. GERSDORFF y McGOVAN ⁵⁷, en ensayos de laboratorio, comprobaron que el D. D. T. al 0,25 por 100 en Keroseno mata al 100 por 100 de las moscas, mientras que al 0,125 por 100 no las mata. En diferentes ensayos con moscas observaron que las siguientes combinaciones resultaban eficaces, tanto para abatirlas como para destruirlas: 0,03 por 100 de piretrinas más 0,1 por 100 de D. D. T.; 0,05 de piretrinas más 0,05 por 100 de D. D. T.; 2 por 100 de tanino más 0,1 por 100 de D. D. T.; 2 por 100 de letano 384 más 0,1 por 100 de D. D. T.

Estas mismas pulverizaciones son eficaces contra los mosquitos adultos; MAC DONALD ⁵⁸ recomienda el empleo de la fórmula standard británica antes citada 0,03 por 100 de piretrina y 0,5 por 100 de D. D. T. para mayor seguridad. El piretro, aparte su rápida acción, actúa como irritante sobre los mosquitos, obligándoles a abandonar sus refugios y a exponerse ellos mismos a la pulverización. Para utilizar estas pulverizaciones, se calcula que la dosis necesaria de las mismas es alrededor de 0,3: c. c. por metro cúbico de aire, tanto para moscas como para mosquitos.

También se ha utilizado el D. D. T. recurriendo a los métodos de dispersión de aerosoles, según los procedimientos preconizados por SULLIVAN, GOODHUE y FALES ⁵⁹, o sea, mezclándolo con un gas licuado mantenido bajo presión de modo que al abrir la comunicación con el exterior la pulverización sale, dispersándose en una finísima neblina. El cloruro de metilo, utilizado por WELLS ⁶⁰, quedó descartado por el riesgo que pudiera suponer su toxicidad; los norteamericanos emplean como agente de dispersión

el diclorodifluoro metano (freon 12), y los ingleses anhídrido carbónico. Como es preciso usar concentraciones elevadas, en el caso particular del D.D.T., LINDQUIST, TRAVIS, MADDEN, SCHROEDER y JONES⁶¹ demostraron que para este fin era necesario emplear un disolvente auxiliar, y que la ciclohexanona era la mejor sustancia para este fin. Teniendo en cuenta también las modificaciones que en el carácter físico de las gotitas de las pulverizaciones origina la adición de determinados aceites, también a la mezcla empleada para la producción de aerosoles son adicionados. Una de las fórmulas más satisfactorias, según CRAUFURD-BENSON⁵⁵, es la siguiente: 0,3 por 100 de piretrinas, 3 por 100 de D. D. T., 5 por 100 de ciclohexanona y 5 por 100 de aceite lubricante o aceite de sésamo en freon.

La distribución de insecticidas por medio del humo, efectuada con éxito por POGODINA y SOKOLOV⁶², es considerada por MAC DONALD⁵⁸ como una técnica de porvenir en el caso del D. D. T., dada su estabilidad aun a temperaturas altas; ahora bien, ésto, como hace notar PIÉDROLA, requiere un proceder especial por la dificultad con que arde.

No obstante los buenas resultados obtenidos por estos procedimientos, hemos de coincidir con CRAUFURD-BENSON⁵⁵ que, aun constituyendo un notable avance sobre los antiguos, sus posibilidades quedan más bien limitadas al tiempo de la pulverización. Por eso, tanto éstas como los aerosoles, tienen su aplicación, según el citado autor, cuando se necesita matar inmediatamente las moscas y mosquitos, o también en edificios donde no se puede tratar toda la superficie de las habitaciones interiores con una pulverización residual, en las que está la mayor utilidad y aplicación de los modernos insecticidas.

Se asegura que fué de WIESMAN⁶³ de quien partieron las indicaciones para el método de la pulverización residual al afirmar que el depósito de D. D. T. sobre el cristal permanecía eficaz durante tres meses; igualmente demostró que dos pulverizaciones residuales en un establo bastaban para mantenerlo casi libre de las moscas durante una estación. Muchos otros investigadores han conseguido resultados similares. LINQUIST, MADDEN, WILSON y JONES⁶⁴, en pruebas de laboratorio, demostraron que moscas expuestas en cajas de madera sin pintar tratadas con 25 mg. de D. D. T. por pie cuadrado morían hasta pasados doscientos sesenta y cinco días de su aplicación. BLAIR⁶⁵ y colaboradores, en ensayos semi-naturales, hicieron observaciones semejantes, comprobando asimismo que era preciso un mayor tiempo de contacto de las moscas con la superficie tratada para la aparición de los síntomas tóxicos, y también que con el mismo tiempo de exposición el período necesario para que las moscas notasen el efecto aumentaba con el tiempo que hacía que se había aplicado el insecticida.

Es importante también el disolvente emplea-

do, como lo prueban los experimentos de laboratorio efectuados por LINQUIST, MADDEN, WILSON y KNIPLING⁶⁶ con moscas domésticas; por ejemplo, la pulverización de 5 por 100 de D. D. T. más 5 por 100 de ciclohexanona en deobase fué ligeramente superior que 5 por 100 de D. D. T. en keroseno. Comunican también que en superficies pintadas fué mejor el D. D. T. en suspensión que en solución, hecho también observado por otros autores. Tiene también importancia el tipo de pared, e incluso también la temperatura. Los aerosoles, según SCHROEDER, MADDEN, WILSON y LINDQUIST⁶⁷, no son apropiados para conseguir una acción de confianza.

CAMPBELL y WEST⁶⁸ fueron los primeros en demostrar el valor de incorporar el D. D. T. a las pinturas; no obstante, BUSVINE⁶⁹ cree que las pulverizaciones residuales son más eficaces. BARNES⁷⁰, igualmente, considera poco económico este procedimiento en comparación con los pulverizadores.

CRAUFURD-BENSON⁵⁵ insiste en advertir que el objeto de las pulverizaciones residuales es reducir la población de insectos (densidad) y no los insectos individuales, que deben ser aplicadas en aquellos lugares donde se posan los insectos, y que la duración de la acción persistente del D. D. T. depende de tres factores ligados entre sí: a) Cantidad de D. D. T. aplicada por unidad de superficie. b) Tiempo que lleva aplicado el insecticida; y c) Tiempo de contacto del animal con la superficie tratada.

Según BUXTON⁷¹, las especies de Glosina son susceptibles a las ropas impregnadas en D. D. T., con lo que encontraría una nueva aplicación un método utilizado principalmente contra la pectorilosis.

La acción del D. D. T. sobre las larvas, principalmente las larvas de mosca, es discutida; McGOVAN, RICHARDSON y PIQUETT⁷² demostraron que era tóxico para el tercer estadio de la larva de *Musca domestica*. SIMMONS y WRIGHT⁷³ afirman haber conseguido un control larvario satisfactorio en estercoleros utilizando concentraciones al 0,01 por 100 a razón de 0,6 galones por pie cúbico. El Bulletin of the U. S. Army Medical Department (núm. 86, marzo de 1945) recomienda el uso de pulverizaciones residuales a razón de 200 mg. de D. D. T. por pie cuadrado. LINDQUIST y WILSON⁷⁴ afirman que es relativamente ineficaz contra las larvas de mosca, pero las zonas de cría tratadas matan las moscas adultas que se posan sobre áreas tratadas, así como las recién emergentes. CRAUFURD-BENSON⁵⁵ cree que, tanto el D. D. T. como el hexacloruro de benceno no son ovicidas, larvicidas ni pupicidas en su acción; en sus ensayos observó que las larvas se libraban de su acción emigrando al interior del estiércol o basuras y alejándose de la superficie tratada. De todas maneras, parece ser que las larvas de mosca son muy poco sensibles a los insecticidas, lo que es probablemente debido a las dificultades de penetrar la capa mucosa que rodea al cuerpo.

Las larvas de mosquitos son muy sensibles, más las de Anopheles que las de Culex y Aedes; esto se explica, según PIÉDROLA⁴⁶, por el siguiente hecho: las primeras, al respirar, están en posición horizontal y entran, por tanto, en contacto con una mayor cantidad del producto, que flota en la superficie, mientras que las otras adoptan una posición inclinada.

Las técnicas de su aplicación son diversas: polvo de corcho impregnado en soluciones concentradas; en solución en aceite mineral al 5 por 100, a menudo con la adición de una sustancia auxiliar para mayor difusión, tal como los ácidos oleico o cresílico (MAC DONALD⁵⁸, etc.). Es tal la sensibilidad de las larvas, que se calcula que puede actuar de modo activo y práctico, incluso en concentraciones de 1 por 20 millones; mas, según CLAVERO⁷⁵, en estas diluciones tan grandes la acción residual tendría una menor duración. Este mismo autor señala la gran persistencia de la pulverización residual activa más de dos meses sobre los mosquitos adultos, y los excelentes resultados conseguidos en un ensayo que se practica actualmente en la Huerta de Murcia.

El otro insecticida, que con el anteriormente expuesto reúne las óptimas cualidades, entre los hasta ahora conocidos, de acción persistente, por contacto y a mínimas cantidades, siendo también prácticamente inofensivo para el hombre, es el conocido con los nombres de hexacloruro de benceno, gammexano, gamma hexaclorobenceno, 666, derivados policlorados del benceno, etc., siendo su fórmula $C_6 H_6 Cl_6$.

Este compuesto, al igual que ocurrió con el D. D. T., había sido obtenido hacía bastantes años. En 1825 FARADY obtuvo el hexacloruro de benceno, y casi un siglo después fueron conocidos sus isómeros, de los que VAN DER LINDEN descubrió el gamma, el más interesante desde el punto de vista que nos ocupa.

Las causas que propulsaron el descubrimiento de sus propiedades fueron las mismas que citamos con motivo del D. D. T., llegándose a su conocimiento tras pacientes investigaciones en la sucursal de Liverpool de la Imperial Chemical Industry.

En el proceso de fabricación de este producto se obtienen isómeros diversos; los ocho que pueden encontrarse difieren entre sí por su distintivo punto de fusión, cristalización, solubilidad, etc., y por su acción insecticida; el gamma, el más activo de todos desde aquel punto de vista, cristaliza en agujas y funde a 112 grados.

El cuerpo llamado 666 es de aspecto pulvulado, de color blanquecino y olor muy marcado a "humedad", uno de sus inconvenientes en la práctica. Soluble en acetona, cloroformo, éter, tetracloruro de carbono, alcohol, etc.; prácticamente, insoluble en agua; al igual que el D. D. T., está provisto de una gran estabilidad fisicoquímica, la que condiciona la persistencia de sus efectos, aun cuando, según CRAUFUR-

BENSON⁵⁵, existan dudas sobre si son tan prolongados como los del D. D. T.

En las diversas pruebas efectuadas en un principio, se observó una acción inconstante, lo que motivó un estudio muy detenido, del que se dedujo que los efectos variables eran debidos a la distinta proporción en que se encontraban sus isómeros, mostrándose como más activo el gamma. Su acción fué estudiada sobre numerosos insectos, mostrándose la langosta extraordinariamente sensible; este efecto fué descubierto de una manera casual: habiendo tamizado el insecticida en la misma habitación en que existían criaderos de aquéllas, aparecieron muertas al día siguiente; en sucesivos intentos de cría fallecían todas hasta que el local se fregó repetidamente, limpió con aspirador de polvo y se pintó de nuevo.

El hecho de que se dispusiera de grandes existencias de D. D. T. hizo que al gammexano se le prestase una menor atención; ha sido SLADE⁷⁶ uno de los autores que más han contribuido a difundir los conocimientos sobre sus propiedades.

Su empleo en la práctica se hace de manera muy semejante al D. D. T., por lo que, tanto aquél como sus efectos, los mencionaremos succinctamente, para no caer en repeticiones; ahora bien, presenta una acción repelente sobre los insectos muy marcada en ciertas especies, que aparece principalmente en las primeras horas que siguen a su aplicación.

A la mayor parte de los insectos el gammexano los conduce a la muerte con más rapidez que el D. D. T. a igualdad de concentración (PIÉDROLA⁴⁵, CRAUFURD-BENSON⁵⁵), si bien con escasa diferencia de tiempo, precedida de un período de excitación variable según las especies; el efecto ahuyentador, repelente, es más marcado en moscas, mosquitos y pulgas.

Existen discusiones respecto a su acción sobre las larvas de mosca; en tanto LINDQUIST y WILSON⁷⁴ creen que es eficaz contra larvas y adultos, pero sin llegar a la eficacia del paradichlorobenceno y ortodichlorobenceno, que son activos también frente a los huevos. CRAUFURD-BENSON cree, como antes expusimos al tratar del D. D. T., que ni éste ni el gammexano son ovicidas, larvicidas, ni pupicidas en su acción.

Sobre las larvas de Anopheles y las de Culex, su acción es de una eficacia absoluta. Reuniendo las condiciones exigidas a un buen larvicida: 1.^a Acción sobre la fase acuática de los anofeles y, a ser posible, sobre la de otros mosquitos. 2.^a No ocasionar modificaciones en las aguas. 3.^a Precio asequible. A estas características, LOZANO MORALES^{77, 78} agrega una cuarta: carecer de acción nociva sobre las gambusias. Sobre estas últimas, PIÉDROLA⁴⁶, en sus experiencias de laboratorio ha encontrado una acción tóxica, explicando acertadamente que esta diferencia con los resultados de LOZANO puede ser condicionada por la distinta proporción de isómeros activos del producto empleado, o

bien a la cantidad de agua en los recipientes usados e incluso la forma de los mismos, aparte de que en las charcas las condiciones son distintas y cree no aparecerán tales trastornos.

Para su empleo como larvicida en las charcas, podemos emplear el método seco diluyendo el 666 en polvo de carretera al 1-3 por 100, o bien el método húmedo de BERBER, modificado por LOZANO MORALES; este mismo autor ha hecho notar la acción del 666 sobre los huevos, en los que no se produce la eclosión, y, en su consecuencia, no nacen las larvas, así como también su acción aérea por medio de vapores o gases desprendidos, o acaso por la movilización de mínimas cantidades, que producirían la muerte de larvas en recipientes bajo campanas de cristal antes de ocho horas, y de los mosquitos adultos en un período de cuatro a cinco.

El método húmedo de BARBER, modificado por LOZANO^{77, 78}, se practica de la siguiente manera: se hace una solución madre mezclando 40 gramos de 666 puro y 1,5 c. c. de aceite de oliva, después de bien mezclado, y pasados algunos minutos, se agregan 100 c. c. de petróleo, agitando varias veces durante una hora, al cabo de la cual se le añade una disolución que se ha hecho en frío con 50 centigramos de albúmina de huevo desecada en 10 c. c. de agua. La solución madre se utiliza mezclando 1 c. c. de ella en un litro de agua y agitando energicamente; esta mezcla se esparce en 15 metros cuadrados de superficie. El proceder resulta, además de eficaz, barato, simple en su mane-

jo y poco engorroso en su transporte, destruyendo las larvas, ninfas y huevos de los nidos anofélicos, así como la pequeña fauna acuática representada por la Ephemerella, Notonecta, Nepa, etc.

Dada la amplia utilización de estos insecticidas, y aun cuando prácticamente son considerados como inofensivos, era importante determinar, para ser prevenidos, qué riesgos podía correr el hombre a consecuencia de su empleo. Naturalmente, hay que descartar los que no son debidos a los productos propiamente dichas, sino a sus disolventes, asociación con otros insecticidas, utilización de productos que vayan acompañados de impurezas, etc., que, independientemente, pueden originar cuadros tóxicos. Como asimismo en la descripción de alguno de éstos deben ser tenidas en cuenta las circunstancias en que han ocurrido distintas a las de su empleo en la práctica, que pueden tener lugar con muchos otros productos utilizados con diversos fines a diario por el hombre, sin que por ello se haya criticado su empleo.

Con el D. D. T. se han practicado numerosas experiencias; en general puede decirse que los preparados en polvo presentan menos peligros que las soluciones oleosas y emulsiones, debido a la mayor facilidad de absorción de las segundas.

Los ensayos de toxicidad aguda en animales efectuados por gran número de investigadores anglosajones con gran uniformidad en los resultados, están resumidos en la tabla núm. 1, to-

TABLA NUM. 1.—Cifras para dosis únicas de D. D. T.

Obtenidas por	Vía de administración	Animal	Disolvente	DL50 (mg. 1 kg.)
WOODARD, NELSON y CALVERY, 1944	Oral	Ratón	Aceite de maíz	448
	Oral	Rata	Aceite de maíz	180
	Oral	Cobaya	Aceite de maíz	> 562
	Oral	Conejo	Aceite de maíz	> 400
	Oral	Pollo	Aceite de maíz	> 300
SMITH y STOHLMAN, 1944	Estómago	Rata	Aceite de oliva	150
	Estómago	Conejo	Aceite de oliva	300
	Estómago	Gato	Aceite de oliva	300
CAMERON y BURGES, 1945	Estómago	Rata	Parafina líquida	800
	Estómago	Cobaya	Parafina líquida	400
	Estómago	Conejo	Parafina líquida	300
DRAIZE, NELSON y CALVERY, 1944	Piel	Conejo	Aceite de maíz	> 940
	Piel	Conejo	Ftalato dimetílico	> 2.840
	Piel	Conejo	Ftalato dibutilico	> 2.350
CAMERON y BUGESS, 1945	Piel	Rata	Eter keroseno	3.000
	Piel	Cobaya	Ftalato dimetílico	1.000
	Piel	Conejo	Ftalato dibutilico	300
WOODARD, NELSON y CALVERY, 1944	Intramuscular	Como en los experimentos orales	Aceite de maíz	Dosis más elevadas que para oral, pero acción irregular.
	Intraperitoneal			
	Subcutánea			
CAMERON y BUGESS, 1945	Subcutánea	Rata	Parafina líquida	1.500
	Subcutánea	Cobaya	Parafina líquida	900
	Subcutánea	Conejo	Parafina líquida	250

mada de CAMERON⁷⁹, considerándose como dosis letal las cantidades mínimas necesarias para matar al 50 por 100 de los animales de experimentación.

Estos resultados, dentro de ciertos límites, pueden ser aplicados para calcular la dosis letal sobre los seres humanos, aun cuando la susceptibilidad individual y la particular de algún sector del organismo, en este caso el sistema nervioso, hagan aventurado el cálculo.

En las pruebas de toxicidad crónica en animales, igualmente las soluciones oleosas, se muestran más activas. En lo que se refiere al hombre, están de acuerdo los otros desde el punto de vista teórico que el polvo en seco sobre la piel no representa peligro, y, en cuanto a su ingestión, serían precisas grandes cantidades de polvos comerciales para producir efectos dañinos; igualmente, según CAMERON⁷⁹, cuando se emplean soluciones diluidas apropiadas para fines insecticidas, no se llega fácilmente a niveles tóxicos; en cambio, según el mismo autor, pudiera llegar a la zona peligrosa usando descuidadamente soluciones concentradas al 10 ó 25 por 100. En lo que se refiere a la inhalación de partículas de D. D. T. en forma de aerosoles, NEAL y colaboradores⁸⁰ opinan que su empleo al 1 ó 5 por 100 en 10 por 100 de ciclohexanon con 85 a 90 por 100 de freon no ofrecería riesgo serio para la salud; las experiencias de CAMERON y BURGESS⁸¹ apoyan esta opinión.

Se dispone en la actualidad de una serie de datos acerca de la respuesta del hombre a la exposición al D. D. T. En primer lugar, los obreros de las fábricas donde se produce son cuidadosamente vigilados. Según CAMERON⁷⁹, salvo unas cuantas dudosas excepciones, nada ha ocurrido, citándose principalmente el caso descrito por WIGGLESWORT⁸², que se recuperó. También entre nosotros PIÉDROLA⁴⁸ ha descrito una serie de síntomas que aparecen en los encargados de las pulverizaciones, aun cuando las observaciones norteamericanas a este respecto nada hayan registrado. Un caso fatal de intoxicación por D. D. T. ha sido comunicado (Brit. med. J., 2, 845, 1945); se trataba de un niño de diecinueve meses, que ingirió próximamente una onza de D. D. T. al 5 por 100 de Keroseno. Por otra parte, en las observaciones efectuadas por CAMERON⁷⁹ sobre técnicos entregados a trabajos de laboratorio e impregnación en gran escala, no encontró síntoma alguno que pudiera sugerir una absorción tóxica; lo mismo ocurrió con las experiencias efectuadas con aquellos sujetos que vistieron ropas impregnadas, con el fin de determinar si los soldados podían utilizarlas para su defensa contra los parásitos. Incluso se estudió si la contaminación con D. D. T. pudiera influir sobre la cicatrización de las heridas, posibilidad que había que tener en cuenta en soldados que llevasen vestiduras impregnadas. En las experiencias efectuadas en conejos por CAMERON y BURGESS⁸¹,

no se halló diferencia entre las cifras medias de tiempo de cierre de las heridas en los animales tratados con D. D. T. y en los testigos.

La sintomatología y patología de la intoxicación por D. D. T. ha sido estudiada con gran detalle, siendo sus rasgos más sobresalientes los síntomas nerviosos y la grave lesión hepática.

En la intoxicación aguda tras la administración de grandes dosis, aparecen los signos de intoxicación de las doce a las veinticuatro horas. El animal aparece intranquilo, con el pelo erizado, muy sensible a los estímulos. Se desarrollan temblores de distinta intensidad en el lomo y extremidades y el animal puede agitarse violentamente durante varias horas. Los movimientos son restringidos, vacilantes, y a veces espásticos. La anorexia y la pérdida de peso del cuerpo progresan rápidamente. A las veinticuatro o cuarenta y ocho horas, a veces algunos días más tarde, tiene lugar la muerte, debida a insuficiencia respiratoria. En los animales que logran restablecerse, pueden persistir durante algunos días una serie de síntomas nerviosos y musculares, pero desaparecen con el tiempo sin parecer dejar efectos ulteriores. Estos trastornos aparecen también como signos premonitorios de intoxicación. Lo que constituye, según CAMERON⁷⁹, un valioso aviso de peligro, puesto que si se elimina la exposición al D. D. T. en esta primera fase la curación es completa.

Los rasgos principales de la exposición repetida son pérdida de peso, anorexia, diarrea. Las dosis pequeñas rara vez conducirían a síntomas nerviosos, mas con dosis moderadas puede aparecer temblor, notable hipersensibilidad a los sonidos y a diversos estímulos. Algunos animales aparentemente se establecen de estos efectos; pero mueren en una ulterior fase; otros continúan con el cuadro de agitación hasta su muerte.

Una leve anemia secundaria de tipo tóxico y leucocitosis pronunciada son muy comunes en los animales. La leucocitosis parece estar en correlación con los caracteres clínicos de la intoxicación, y sirve de aviso de que el nivel tóxico está cerca.

Sobre la piel y mucosas no se ha encontrado acción nociva alguna, incluso aplicando el polvo puro en la conjuntiva ocular, como entre nosotros ha efectuado PIÉDROLA⁴⁶.

En resumen, las investigaciones experimentales sobre la intoxicación por D. D. T., al mostrar un cuadro clínico semejante en los animales estudiados, tiene una gran aplicación práctica, puesto que la constancia de ciertos signos premonitorios—nerviosos y musculares, debilidad, leucocitosis—son un aviso de la proximidad del peligro, teniendo una eficaz aplicación en el hombre.

Los trabajos de CAMERON y BURGESS⁸³ sobre la toxicología del gammexano, demuestran también su toxicidad relativamente escasa, como lo muestra la tabla núm. 2, tomada de los ci-

TABLA NUM. 2.—Cifras de DL50 para dosis únicas de gammexano (isómero puro).

Vía de admisión	Animal	Disolvente	DL50 (mg. 1 kg.)
Oral	Rata.....	Parafina líquida...	200
Oral	Cobaya...	Parafina líquida...	100
Oral	Conejo ...	Parafina líquida...	200
Piel	Ratón....	Acetona	300
Piel	Rata.....	Acetona	500
Piel	Cobaya...	Acetona	400
Piel	Conejo...	Acetona	300
Subcutánea..	Rata.....	Parafina líquida...	50
Subcutánea..	Cobaya...	Parafina líquida...	100
Subcutánea..	Conejo...	Parafina líquida...	75

tados autores, que resume las cantidades necesarias para conseguir la dosis letal mínima.

Estas cifras, comparadas con las obtenidas con el D. D. T., demuestran que el gammexano es más tóxico, opinando en su consecuencia CAMERON que los efectos tóxicos es más probable que se produzcan con gammexano que con D. D. T., si tiene lugar la absorción. Aun cuando PIÉDROLA⁴⁵, y como resultado de sus experiencias, ha llegado a la conclusión opuesta, que literalmente transcribimos: "Vemos que, con respecto al D. D. T., y refiriéndonos a la mezcla de isómeros, que es con la que generalmente se trabaja, la toxicidad resulta ser de dos a cuatro veces menor, aproximadamente."

Los síntomas de envenenamiento agudo con gammexano se presentan con bastante rapidez, y siguiendo este orden: 1.^o Aumento de la velocidad respiratoria, a veces muy considerable. 2.^o Inquietud, acompañada de frecuencia en la micción. 3.^o Espasmos musculares intermitentes de todo el cuerpo. 4.^o Salivación, rechinar de dientes, boca y lengua sangrantes. 5.^o Movimientos hacia atrás, con pérdida del equilibrio. 6.^o Retracción de la cabeza, convulsiones, jaqueos y mareos. 7.^o Colapso, muerte.

En los casos hiperagudos, este orden de acontecimientos dura de cuarenta a ciento veinte minutos; muy raramente se retrasa la muerte durante varios días; en general, los animales más resistentes sobreviven de doce a veinté horas.

Así como en la intoxicación por D. D. T. los signos premonitorios son muy definidos y provocados por dosis muy por debajo del nivel fatal, en la ocasionada por el gammexano, según CAMERON⁷⁰, cuando aparecen los síntomas, el final se halla de ordinario cerca, y se puede hacer poco por salvar al animal.

Pero aun admitiendo su mayor toxicidad con relación al D. D. T., existe, de todas formas, en lo que se refiere a la especie humana, un amplio margen de seguridad, difícil también de ser rebasado. Siendo el mejor argumento en favor de la poca toxicidad para el hombre de estos productos, los poquísimos incidentes registrados, no obstante su amplio empleo.

El valor en medicina preventiva de los modernos desinsectantes puede afirmarse que está demostrado. Bastaría solamente el hecho de la extinción de la epidemia de tifus exantemático de Nápoles para confirmar tal aserto. Mas esto está reforzado por la acción de aquéllos sobre los transmisores del paludismo, que tantas vidas roba a la Humanidad, la enfermedad del sueño, la fiebre amarilla, etc., en fin, al extenso grupo de dolencias que ya en ciertas publicaciones aparecen agrupadas bajo el título de enfermedades transmitidas por artrópodos, para realzar aún más la importancia de los agentes intermedios en su epidemiología.

Ahora bien, es preciso emplear en cada caso una técnica correcta y unos productos apropiados y de garantía, para evitar los fracasos dependientes de deficiencias de la técnica de aplicación o de las sustancias empleadas.

BIBLIOGRAFIA

1. UNRRA.—Health Division. Epidem. Inform. Bull., 1.405. 1945.
2. MAC KENNA, R. M. B.—Bol. Med. Brit., 7, 8, 176, 1945.
3. DAVID, W. A. L.—Brit. Med. J., 2, 108, 1943.
4. LATTA, R. y YEOMANS, A. H.—J. Econ. Ent., 36, 402, 1943.
5. EVREINOVA, L. I., POZIN, M. S., SOVOLERA, A. P. y FEDDER, M. L.—Gigiena, 3, 4, 47, 1942.
6. ROSE—Reichsgesundheitsblatt, 18, 53, 1943.
7. BUSVINE, J. R.—Bol. Med. Brit., 9, 10, 231, 1945.
8. CRAUFORD-BENSON y MAC LEOD.—Cit. BUSVINE.
9. FEDER, M. L.—Gigiena, 10, 12, 1942.
10. IVANOVA, S. H. Z.—Med. Parazitol. 10, 572, 1942.
11. KHANENIA, F. S. y JURALEV, S. V.—Zh. Mikrobiol. Inmunobiol. 3, 67, 1944.
12. SOVOLERA, I. N.—Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Inmunobiol., 3, 64, 1944.
13. BUSVINE, J. R.—Bull. Ent. Res., 36, 23, 1945.
14. SOVOLERA, I. N.—Med. Parazitol. 11, 576, 1942.
15. JURALEV, S. V.—Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Inmunobiol., 3, 62, 1944.
16. KALABUKHOV, N. I.—Med. Parazitol., 12, 69, 1943.
17. JONES, H. A., MCALISTER, L. C., BUSHLAND, R. C. y KNIPPLING, E. P.—Ward. Med., 6, 323, 1944.
- 18a. MELLANBY, K.—Med. Offr., 65, 39, 1941.
- 18b. MELLANBY, K.—Med. Offr., 70, 205, 1943.
19. BUXTON, P. A.—Brit. Med. J., 2, 603, 1940.
20. MURPHY, J. A.—Stn. Med., 36, 53, 1943.
21. BLASCOSTOCK.—Brit. Med. J., 1, 114, 1944.
22. SMITH, H.—Med. Offr., 71, 207, 1944.
- 23a. BRUSVINE, J. R. y BUXTON, P. A.—Brit. Med. J., 1, 464, 1942.
- 23 b. TWINN, C. R. y MAC NAY, G. G.—Canad. Ent., 75, 4, 1943.
24. DAVIS, W. A. y HANSENS, E. J.—Amer. J. Hyg., 41, 1, 1945.
25. SHEILANS, H. A., SMYTH, H. F., CLARK, A. M., ZELLER, C. A., PIOUS, W. L., FRANK, J. H. y KRAMER, F. H.—Arch. Derm. Syph., N. Y., 51, 179, 1945.
26. LAUGER, P., MARTIN, H. y MÜLLER, P.—Helv. chim. Acta, 27, 892, 1944.
27. DOER.—Cit. MOOSER.
28. HURST, H.—Nature, 145, 462, 1940.
29. HURST, H.—Nature, 147, 388, 1941.
- 30a. HURST, H.—Nature, 152, 292, 1943.
- 30b. HURST, H.—Bol. Med. Brit., 6, 144, 1945.
31. WIGGLESWORTH, V. B.—Quart. J. Micros. Sci., 269, 1943.
32. WIGGLESWORTH, V. B.—Bull. of Entomol. Research., 33, 207, 1942.
33. WIESMANN, R.—Vjschr. Natur. Ges. Zurich, 83, 1927, 1938.
34. BEAMENT, J. W. L.—Jour. of Exn. Biol., 21, 115, 1945.
35. DOMENJOZ, R.—Schweiz. Med. Wschr., 74, 36, 952, 1944.
36. 37. 38. WIESMANN, R.—Cit. LAUGER.
39. EMMEL—Cit. LAUGER.
40. ZINKERNAGEL.—Cit. LAUGER.
41. BETHE.—Cit. DOMENJOZ.
42. RICHT, BÜDERMAN y VON UERXTELL.—Cit. DOMENJOZ.
43. VON BUDDENBROK.—Cit. DOMENJOZ.
44. TONNER, F.—Zold. Jard., 53, 101, 1933; Z. vergl. Physiol., 19, 1943.
45. PIÉDROLA, G.—Med. Col., 3, 1946.
46. PIÉDROLA, G.—Med. Col., 4, 1945.
47. SERGENT, E. y BEGUET, M.—Arch. Inst. Pasteur Alger, 22, 109, 1944.
48. PIÉDROLA, G. y VILLABASO, M.—Med. y Cir. de Guerra, 16, 25, 1946.
49. BUSHLAND y colaboradores.—J. Econ. Ent., 38, 210, 1945.
50. MOOSER, H.—Schweiz. Med. Wschr., 74, 36, 947, 1944.
51. STORCK.—Cit. MOOSER.

52. JONES, H. A., FLUNO, H. T. y HENDRICH, A. B.—J. econ. Ent., 38, 207, 1945.
53. MUSGRAVE.—Cít. BUSVINE.
54. SCOBIE, E. B. S.—Brit. Med. J., 1, 409, 1945.
55. CRAUFURD-BENSON, H. J.—Bol. Med. Brit., 9, 10, 242, 1946.
56. PARKIN y GREEN.—Cít. CRAUFURD-BENSON.
57. GERSDORF, W. A. y McGORUVAN, E. R.—J. econ. Ent., 37, 137, 1944.
58. MAC DONAL, G.—Bol. Med. Brit., 9, 10, 235, 1945.
59. SULLIVAN, W. N., GOODHUE, L. D. y FALES, J. H.—J. econ. Ent., 35, 48, 1942.
60. WELLS, R. W.—J. econ. Ent., 37, 136, 1944.
61. LINQUIST, A. W., TRAVIS, B. V., MADDEN, A. H., SCHROEDER, H. O. y JONES, H. A.—J. econ. Ent., 38, 255, 1945.
62. POGODINA y SOKOLOV.—Cít. MAC DONAL.
63. WESMANN, R.—Soap., 19, 12, 117, 119, 141 y 143, 1943.
64. LINQUIST, A. W., MADDEN, A. H., WILSON, H. G. y JONES, H. A.—J. econ. Ent., 37, 132, 1944.
65. BLAIR.—Cít. CRAUFURD-BENSON.
66. LINQUIST, A. W., MADDEN, A. H., WILSON, H. G. y KNIPPLING, E. F.—J. econ. Ent., 38, 257, 1945.
67. SCHROEDER, H. O., MADDEN, A. H., WILSON, H. G. y KNIPPLING, E. F.—J. econ. Ent., 38, 277, 1945.
68. CAMPBELL, G. A. y WEST, T. F.—J. Oil. Col. Chem. Ass., 27, 241, 1944.
69. BUSVINE.—Cít. CRAUFURD-BENSON.
70. BARNES.—Cít. CRAUFURD-BENSON.
71. BUXTON, P. A.—Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 38, 367, 1945.
72. McGOVAN, E. R., RICHATSON, H. H. y PIQUET, P. G.—J. econ. Ent., 37, 139, 1944.
73. SIMMOS, S. W. y WRIGTS, M.—J. econ. Ent., 37, 135, 1944.
74. LINQUIST y WILSON.—Cít. CRAUFURD-BENSON.
75. CLAVERO DEL CAMPO.—Bol. del Cons. Gen. de Col. Med., 3, 19, 1946.
76. SLADE, R.—Hurter Memorial Lecture, 8. March, 1945. Resumido en Chem. Ind., 13, 102, 1945.
77. LOZANO MORALES, A.—Rev. de San. e Hig. Publ., 6, 413, 1945.
78. LOZANO MORALES, A.—Rev. de San. e Hig. Publ., 5, 456, 1945.
79. CAMERON, G. R.—Bol. Med. Brit., 9, 10, 251, 1945.
80. NEAL, P. A., VAN OETTINGEN, W. F., SMITH, W. W., MALMO, R. B., DUNN, R. C., MORAN, H. E., SWEENEY, T. R., ARMSTRONG, D. W. y WHITE, W. C.—Publ. Hlth. Rep. Supl. 177, 1944.
81. CAMERON, G. R. y BURGESS, F.—Brit. Med. J., 1, 865, 1945.
82. WIGGLESWORTH, V. B.—Brif. Med. J., 1, 517, 1945.
83. CAMERON y BURGESS.—Cít. CAMERON.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Tridiona en estados convulsivos.—La tridiona (3, 5, 5-trimetiloxazolidina-2, 4-diona) ha sido empleada en la epilepsia de petit mal. Experimentalmente posee una acción anticonvulsivante frente al metrazol y al electrochoque, por lo que es posible que su utilización en la clínica pueda ser más extensa que hasta ahora. Recientemente, PERLSTEIN y ANDELMAN (J. of Pediat., 29, 20, 1946) han tratado 75 enfermos de distintos diagnósticos con tridiona. La dosis utilizada ha variado entre 30 y 60 cg., administrada tres veces en el día. Los resultados más brillantes se obtuvieron en el petit mal, para el que constituye la tridiona el medicamento de elección. La epilepsia con grandes ataques ofrece una respuesta inconstante, pero es posible tratar con tridiona algunos casos resistentes a los barbitúricos y a la fenil-hidantoína. La tridiona carece del inconveniente de provocar un status epilepticus por su supresión brusca. En las lesiones piramidales se aprecia una disminución de rigidez y de los espasmos por la acción de la tridiona, y es aún más notable la mejoría que experimentan los enfermos afectos de atetosis. Carece, en cambio, de acción sobre el corea, el parkinsonismo, la distonía muscular, etc. Las manifestaciones tóxicas de la nueva droga son muy escasas: en algún caso se observa fotofobia, mareo o náuseas, que cesan rápidamente al suspender la medicación.

Dermatitis grave por atebrina.—La terapéutica con atebrina suele considerarse como inocua o poco menos. Unicamente son frecuentes

por su empleo las alteraciones psicóticas, si bien se han descrito casos aislados de cefalea, alteraciones digestivas, etc. Es posible, sin embargo, que aparezcan manifestaciones graves, como la descrita por AGRESS (J. Am. Med. Ass., 31, 14, 1946), en el curso de la profilaxis con atebrina de grandes masas de soldados. Ha observado el cuadro cinco veces en un total de cerca de 9.000 tratados. La enfermedad se inicia como un exantema escarlatiniforme, que aparece en la cara y se extiende a todo el cuerpo, acompañándose de exfoliación de la piel, de la mucosa bucal, de las conjuntivas, etc.; poco después de iniciada la dermatitis suele surgir una ictericia; el hígado se encuentra aumentado de tamaño y doloroso, pero pronto se inicia la atrofia, y el enfermo, que se encontraba postrado y con intensa fiebre, entra progresivamente en coma y muere. Esta terminación mortal sucedió en tres de los cinco casos observados. Todos ellos habían recibido con anterioridad atebrina, y los síntomas se presentaron del segundo al décimo día de tratamiento; en un caso, después de una sola dosis de 0,1 gr. En todos los enfermos se observó una intensa leucocitosis con gran eosinofilia. La reacción cutánea era positiva a la atebrina (en personas normales se encontró un 3 por 100 de reacciones a la atebrina; en enfermos de dermatitis diversas, un 8,3 por 100). El conocimiento del cuadro de esta posible intoxicación por la atebrina tiene el interés de su tratamiento precoz mediante vitamina C, extracto hepático, glicosa intravenosa y transfusiones de plasma, a pesar de lo cual la mortalidad es muy elevada.