

cumpliéndose en esta serosa lo ya conocido para la pleural y peritoneal.

Es de señalar que en el caso de MEREDITH hubo también una regresión más rápida de la pericarditis que de las lesiones demostradas en otros órganos.

Es llamativa la poca cantidad de estreptomicina que fué necesaria para curar a nuestros enfermos, hecho de gran interés, ya que así se evitan los costosos tratamientos prolongados y nos demuestra aún más la poderosa acción que sobre este proceso posee el antibiótico.

Respecto a la vía de aplicación, consideramos la intramuscular como la más cómoda y conveniente, si bien creemos de interés asociar la intrapericárdica como tiempo final de una punción evacuadora cuando ésta es aconsejada por los fenómenos compresivos.

No es nuestra intención proscribir de la terapéutica de la pericarditis aguda tuberculosa todo tratamiento que no sea el antibiótico; antes bien, creemos que la medicación tónico-general y la evacuación del derrame deberán seguir ocupando un lugar importante en el tratamiento de esta clase de enfermos; pero no ya como métodos de elección, sino como mero coadyuvante el primero y circunstancial el segundo, recayendo siempre la máxima responsabilidad terapéutica sobre la estreptomicina.

CONCLUSIONES.

Primera. La estreptomicina es el tratamiento de elección de las pericarditis agudas tuberculosas.

Segunda. La dosis total de producto necesaria para la curación del proceso es muy inferior a la utilizada en el tratamiento de otras localizaciones del bacilo.

Tercera. Consideramos la vía intramuscular intermitente como la más conveniente.

Cuarta. Creemos interesante asociar la vía intrapericárdica siempre que los fenómenos compresivos obliguen a efectuar una punción evacuatoria.

en lo que se refiere a esta enfermedad febril va a permitirme unas consideraciones, basadas en el tratamiento de casos con tres arsenicales españoles: Neo Faes, Arsenóxido Faes y Clorarsina Faes.

Entiéndase bien que voy a referirme exclusivamente a la F. R. española, transmitida por garrafas, no a la cosmopolita, transmitida por piojos.

Todos mis casos, diagnosticados por gota gruesa, poseen el antecedente de la picadura de la garrafa del cerdo o *Ornithodoros erraticus*. El que el espiroqueta de Obermayer ceda al tratamiento arsenical, tanto experimental como clínicamente, hizo que se tratases todos los casos de espiroquetosis española con arsénico, creyendo a priori en su eficacia. Todos los clínicos hemos tratado esta dolencia de un modo rutinario, creyendo como artículo de fe que el Neo era específicamente curativo. La indole recurrente del proceso, el tener que tratar a los enfermos de un modo ambulatorio y el hecho de las remisiones espontáneas, ha impedido un estudio detenido del curso y, por consecuencia, el poder formar un criterio ajustado a la realidad clínica. Escéptico después de un sin número de fracasos en cuanto a la eficacia del Neosalvarsán, en cuanto apareció en el mercado el nuevo preparado arsenóxido traté con él una serie de casos, ensayando a continuación de modo análogo la clorarsina.

Antes de exponer mis resultados, intentaremos ponerlos de acuerdo respecto al término curabilidad. La mayoría de los autores guían su criterio terapéutico por el curso de la fiebre y por la presencia de los espiroquetas en sangre periférica, desdenando el resto de la sintomatología. Aunque la fiebre y la presencia de espiroquetas en sangre sean dos síntomas esenciales, presenta esta enfermedad tal número de ellos, tanto clínicos como de laboratorio, asociados a la fiebre, que entre tanto no desaparezcan todos durante un tiempo prudencial, dada la recurrente del cuadro clínico no puede hablarse de verdadera curabilidad. Clínicamente son corrientes las afecciones de tipo ocular (iritis) y las del sistema nervioso (parálisis faciales), y, precisamente en un período tardío de la fiebre, o cuando se han despedido ya los accesos febriles. Curabilidad hay que entenderla como esterilidad. El estudio de la sintomatología secundaria (cefalea, molestias gástricas, insomnio, reflejo palmomentoniano) y las pruebas de laboratorio (velocidad de sedimentación aumentada, linfocitosis con monocitosis) unido al curso, son los datos que en clínica debemos apoyarnos para valorar la eficacia curativa de los agentes quimioterápicos.

El Neo es el arsenical clásico y el de más uso en la F. R. Las dosis que hemos manejado han sido en general débiles; asusta poner como primera dosis 0,75 gr. a un enfermo que no sabemos cómo va a reaccionar al recibir esta cantidad de arsénico. Con frecuencia, los accesos de

LOS ARSENICALES EN EL TRATAMIENTO DE LA FIEBRE RECURRENTE ESPAÑOLA

E. DÍAZ FERRÓN

¿Es realmente el arsénico un remedio específico de la espiroquetosis que produce la fiebre recurrente española? ¿Aparte de su eficacia terapéutica, es el arsénico capaz de producir al enfermo efectos nocivos independientes de la enfermedad? Creo haber encerrado en estas dos preguntas el candente problema terapéutico de esta variedad de F. R. Mi dilatada experiencia

fiebre ceden al día siguiente o al otro, en crisis. Personalmente he usado todas las dosis de principio y, aparte de que algunos enfermos no han vuelto a tener más accesos de fiebre ni ninguna otra sintomatología, lo corriente es que se presente de nuevo una recidiva febril, variando únicamente el período intermedio, que aparece más largo a medida que las dosis iniciales de Neo son más elevadas.

Cuando hay recidivas febres, éstas no aparecen con la intensidad del primer acceso (las elevaciones febres son menos intensas, de 37 y décimas a 38 y décimas y durando apenas dos días). Que los enfermos presenten recidivas menos intensas, no quiere decir que se encuentren beneficiados; por el contrario, su estado general es francamente peor. Casi sin fiebre, presentan molestias muy desagradables, tales como cefalea atroz, alteraciones digestivas, mareos, etc. Algunas veces esta sintomatología aparece de un modo recurrente sin ir acompañada de elevación térmica.

Expongamos algunas historias interesantes de enfermos tratados con los distintos preparados a que antes hicimos mención.

Primera.—E. D., de dieciocho años, picado por chinchorros, se inicia la fiebre a los doce días. Tratamiento con Neo, con dosis inicial de 0,45, seguidas de 0,60 cada tres días. El primer acceso dura cinco días, resolviéndose por crisis de sudoración. A los nueve días de apirexia, nuevo acceso, con temperaturas de 37,5°, acompañado de malestar gástrico y cefalea. Después de dos días de relativa calma, se instala de nuevo toda la sintomatología florida de los accesos típicos, pero sin fiebre, únicamente algunas décimas por la tarde. La cefalea, acompañada de vómitos incoercibles, es atroz. Punción lumbar: líquido claro y algo hipertenso. Pandy y Nonne, positivos. Células, 150 (la mayoría linfocitos); albúmina, 0,30. La punción suprime la gastralgia y los vómitos. Cambio el Neo por el Arsenóxido. Primera dosis, 3 cgr.; las restantes, de 6 cgr. cada tres días. En vista de que la medicación arsenical no mejora la sintomatología cerebral, suspendo la medicación, dejando evolucionar la fiebre espontáneamente. Sin tratamiento, aparecen de nuevo accesos de fiebre alta, con grandes oscilaciones, que duran alrededor de cuatro días; en el último se acentúa el dolor detrás de los ojos y una sensación de niebla ante ellos. En fondo de ojo, estasis papilar en el ojo derecho y papilitis intensa en el izquierdo. A la semana la estasis es bilateral, sumándose a esto una iridociclitis doble, que impide ver fondo y que deja a la muchacha completamente ciega. Con proteinoterapia, vitamina B, y atropinización de los ojos, la sintomatología ocular va cediendo, acusando a los dos meses de este accidente visión de la unidad en ambos ojos.

Historia interesante por indicar el fracaso de dos arsenicales que, lejos de producir una curación, han cambiado el curso febril, sin disminuir la sintomatología recurrente. No han impedido tampoco una grave complicación ocular.

Segunda.—M. A., veinte años, muchacha muy nerviosa; se inicia la fiebre, de 40°, que dura cuatro días, acompañada de todas las molestias típicas. Primera dosis de Neo de 0,45, seguidas de 0,60 cada tres días. Después del primer acceso, está cuatro días sin fiebre, y al quinto se inician unas décimas por la tarde, acusando poliuria. Esta febrícula persiste toda la enfermedad, acompañada de grandes molestias subjetivas (cefalea, vómitos y mareos que le impiden levantar la cabeza de

la almohada); por punción lumbar se extrae un líquido claro, no hipertenso, con globulinas fuertemente positivas, 78 linfocitos y 0,45 de albúmina. Se cambia el Neo por el Arsenóxido; primera dosis, 4 cgr., seguida de 6 cgr. Como persisten al lado de la febrícula el estremimiento, la melena, las cefaleas y el mal estado general, suspendo la medicación, apareciendo de nuevo temperaturas hasta de 39° y con un curso más recurrente. Está diez días sin fiebre, aparentemente "curada"; pero de nuevo se instauran las décimas con todo el coraje de sintomatología secundaria anterior. El reflejo palmomeniano que había casi desaparecido se muestra enormemente exaltado en el lado izquierdo.

Historia interesante por indicar el fracaso de la medicación arsenical. Transformación de la fiebre recurrente en una fiebre de tipo remitente. Acceso final muy tardío, de tipo abortivo.

Tercera.—J. N., cuarenta años; primer acceso acompañado de mareos intensos, que le impiden estar de pie; dice que un día perdió la cabeza; "pensaba que se le habían juntado los dos cuerpos". En gota gruesa, espiroqueta. No quiere tratarse con Neo; intento dejar evolucionar la enfermedad espontáneamente, pero después del segundo acceso el enfermo insiste en que se le trate. Primera dosis, 0,45, seguida de 0,60 cada tres días. Después de una semana, sin fiebre, se inician unas décimas por la tarde, que se prolongan días y días, desapareciendo totalmente su recurrencia. Al mes y medio de enfermedad, y en plena febrícula, parálisis facial del lado izquierdo. Se trata con betabion y estricnina. En vista de la remisión de la fiebre, asocio al Neo vacuna antitífica intravenosa, que produce una subida de 40°, descendiendo a las pocas horas por bajo de 37°, para no subir más.

Otra historia en que los arsenicales han hecho desaparecer la recurrencia de la fiebre sin suprimir la sintomatología secundaria ni las complicaciones.

Cuarta.—M. R., herrero contagiado en su taller. A los doce días de la picadura, primer acceso, que dura cuatro días, seguido a la semana de otro de dos días de duración. Tratado con Arsenóxido con dosis inicial de 4 cgr. seguida de 6 cgr. cada dos días. Después de un tercer acceso poco intenso de tres días, desaparece para siempre la fiebre. Aunque el curso sigue apirético, cada diez o doce días presenta la siguiente sintomatología: poliuria acompañada de sensación de mareo intenso. Ha ido perdiendo paulatinamente la audición. Sin fiebre, se hace punción lumbar. Globulinas fuertemente positivas, 75 linfocitos; albúmina, 0,50. La punción mejora las molestias, que repiten tres veces más, cuando debiera tener el acceso febril, pero sin presentar jamás fiebre.

Éxito aparente de los arsenicales (Arsenóxido), que dejan al enfermo apirético, pero no son capaces de impedir la sintomatología recurrente.

Quinta.—R. H., cuarenta y cinco años, se inicia la fiebre con las mismas características de siempre: cefalea, raquíalgia, vómitos y dolorimiento general. Tratamiento con Arsenóxido; dosis inicial, 3 cgr., seguidas de 6 cgr. cada tres días. Palmomeniano bilateral. Desde la primera inyección no vuelve a tener más fiebre; a la cuarta desaparece de la consulta por creerse curado. A los veinticinco días, parálisis facial del lado derecho. Se ha quedado completamente sorda. Palmomeniano débil a la izquierda, y desaparecido a la derecha. Punción lumbar. Globulinas fuertemente positivas; albúmina, 0,60; células: 400 linfocitos. Se trata con estricnina y betabion, que mejoran extraordinariamente la parálisis, no habiendo vuelto la fiebre.

Aquí se trata de un éxito de la medicación arsenical en cuanto que ha hecho desaparecer la fiebre desde el primer momento, pero no ha podido impedir una complicación nerviosa periférica ni una reacción meníngea fuerte.

Sexta.—C. C., dieciocho años; tratamiento con Neo, asociando dosis de 0,45 a vacuna antitífica intravenosa a dosis progresivas, dos veces por semana. A la cuarta inyección suspendo la medicación, pero de nuevo empieza la fiebre con su carácter recurrente típico. Punción lumbar, globulinas positivas, 178 células, 0,70 de albúmina. Al mes y medio, y sin fiebre, iridocicitis bilateral. Tratamiento: proteína y salicilato. Es dada de alta, pero a los tres meses del primer acceso, y después de mes y medio, afebril. Nuevo brote de fiebre alta. En gota gruesa aparecen de nuevo los espiroquetas. Sin tratamiento tiene dos accesos más de poca intensidad, desapareciendo por fin toda la sintomatología.

Fracaso de la medicación arsenical y de la piroterapia. Síndrome meníngeo. Recidiva febril al mes y medio, ya "curada", y después de su complicación oftálmica.

Muchos enfermos tratados con Neo y Arsenóxido con dosis iniciales relativamente bajas, 0,45, 0,60, no han padecido más que el primer acceso, aunque hay otros que sin medicación alguna han seguido el mismo curso.

Véase, pues, cómo la medicación arsenical, aunque tiene, desde luego, una cierta eficacia sobre la fiebre, ya que la aminora y distancia unos accesos de otros, no puede impedir que la sintomatología, especialmente de tipo neurológico, siga su curso. Las complicaciones de tipo ocular, neuríticas, y las reacciones menígeas, aunque se presentan con gran frecuencia en estos enfermos tratados, también aparecen casi con la misma frecuencia en los enfermos que evolucionan sin tratamiento. La diferencia esencial es que en los enfermos no tratados toda la sintomatología, tanto la febril como la neurológica, aparece en forma de accesos, estando los enfermos en los intervalos relativamente libres de molestias. En los que el curso ha sido alterado por la medicación, los sufrimientos son constantes, tengan o no fiebre, con perjuicio evidente en su estado general.

Desengañado de la medicación, insisto, sin embargo, en ella, utilizando en otros casos la Clorarsina Faes, aun comprendiendo que su empleo equivale en última instancia a la inyección de Arsenóxido. La Casa Faes ha puesto a mi disposición toda la medicación que he necesitado, agradeciendo desde aquí su gentileza.

He aquí algunas historias de enfermos tratados con Clorarsina.

J. H.—A los cuatro días de la picadura, acceso febril, que dura cuatro días. Llevando dos días de fiebre, primera dosis de Clorarsina, seguida de la segunda a los tres días. A los nueve días de no tener fiebre, nuevo acceso, acompañado de cefalea intensa y vómitos. Punción lumbar. Pandy fuertemente positivo; 380 células (linfocitos) y 0,50 de albúmina. Cede la fiebre a los dos días, así como la sintomatología meníngea. Segunda dosis de Clorarsina, que repite a los dos días. Suspendo la medicación y está diecisiete días afebril. Nuevo acceso febril, acompañado de las mismas molestias anteriores;

cefalea intensa y vómitos incoercibles. Insisto en la medicación, cada tres días, con tercera dosis, no volviendo a tener más fiebre.

La Clorarsina ha distanciado los accesos, pero los ha coloreado de una sintomatología meníngea intensa.

M. G.—Al iniciarse el acceso, primera dosis de Clorarsina. Cada tres días, tercera dosis. En cada inyección, a las tres o cuatro horas, vómitos e hipertermia, que dura cuatro o seis horas. Con ésta pauta está libre de accesos veintiún días. Al cesar la medicación, acceso típico con reacción meníngea fuerte. Pandy positivo; 320 células. Insisto en la medicación cada tres días, tercera dosis. No vuelve la fiebre, pero cada cuatro o cinco días, cefalea intensa.

La Clorarsina es un buen arsenical, no produce dolor local en la vena, como el Arsenóxido, pero con frecuencia da lugar a hipertermias pasadas unas horas y acompañada de sintomatología gástrica con vómitos intensos. En cuanto al curso de la fiebre, distancia los accesos, pero las recaídas se presentan con una sintomatología meningógena mucho más acentuada que con el Neo o el Arsenóxido. Estos dos últimos arsenicales (Arsenóxido y Clorarsina), por su menor tendencia a producir accidentes graves, me ha permitido emplear desde el primer momento las dosis más elevadas, equiparables a las clásicas dosis de 0,75 de Neo. Sin embargo, ni estas dosis altas de principio han impedido las recidivas a la mayoría de los enfermos.

Repasando la bibliografía española sobre fiebre recurrente, encuentro que GUASCH tiene recidivas incluso con dosis iniciales de 0,75, que MADRAZO da un 53 por 100 de recaídas con Neo a la misma dosis óptima. En cuanto a la Clorarsina, MADRAZO da un 63 por 100 de recaídas; en cambio, R. ZABALETE, M. MARTÍNEZ y R. IGLESIAS, afirman curar prácticamente todos sus casos con dos inyecciones de Clorarsina. ¿A qué se debe esta discrepancia entre estos últimos autores y lo conseguido por mí? Indudablemente la discrepancia obedece a que tratamos enfermedades distintas. MADRAZO habla de fiebre inoculada por piojos, y los autores sevillanos no aseguran que sus casos sean en su totalidad parásitados por garrapatas, sino más bien se inclinan a la suposición de que sea el piojo el agente infectante. Es ya clásica la eficacia del arsénico en la F. R. cosmopolita, así como se va haciendo evidente el fracaso arsenical en la F. R. española.

Trabajos experimentales de BUSCHKE y KROO demostraron en 1922 que la inmunidad en la F. R. no es "inmunidad esterilizadora", sino que seguramente se trata de una "inmunidad con infección", que se presenta por persistir en el sistema nervioso central espiroquetas persistentes. Esto lo demostraron inoculando cerebros de ratones que habían padecido la F. R. a animales sanos, produciéndoles la enfermedad, con espiroquetas afines por el sistema nervioso, y que permanecen con él en estado latente después de producir la infección en sangre. Los autores pu-

dieron demostrar que también en bazo, hígado y médula ósea pueden persistir espiroquetas en estado latente de infección.

Bellas y recientes experiencias de KROO estudiando el factor inmunitario en la acción quimioterápica nos aclaran al relacionarlas con lo que observamos en la clínica, la versatilidad de la F. R. desde el punto de vista quimioterápico. Se muestra partidario de una acción directa del medicamento sobre el germen, admitiendo al mismo tiempo "que en la curación medicamentosa deben intervenir de manera decisiva procesos que se manifiestan y desarrollan en la evolución natural de la infección en el organismo, sin la actuación terapéutica". Estos procesos curativos se debilitan cuando el germen es minusvalente, como el caso de espiroquetas hechas suerorresistentes.

Trabajando con tres razas de *Tripanosomas*, una muy influenciable quimioterapéuticamente y dos mucho menos sensibles a los agentes quimioterápicos, efectúa la siguiente experiencia: trata con una dosis eficaz de *Neosalvarsán* una serie de ratones con las tres cepas. Determina la inmunidad por reinoculación con las cepas homólogas, encontrando que la cepa influenciable quimioterapéuticamente sólo es capaz de reinfestar un ratón, mientras que con las otras prenda en casi todos. De lo que se desprende que "los *Tripanosomas* bien influenciables terapéuticamente determinan también una inmunidad manifiesta, mientras que las otras cepas, menos asequibles al tratamiento, sólo producen si acaso una inmunidad débil", estando justificada la conclusión de que existe una correlación entre la influenciabilidad quimioterápica y el valor antígenico inmunizante de un germen.

Más tarde, KROO prepara otra experiencia, con la cual, a la inversa de lo efectuado antes con *Tripanosomas*, estudia la acción de los gérmenes con antígenos de valor completo sobre organismos de débil disposición inmunitaria. Trabaja con espiroquetas gallinarum sobre pollitos de un día y sobre animales adultos. En los pollitos, la enfermedad dura unos quince días, mientras que en las gallinas sólo es de tres. Inyectando espiroquetas muertos, los pollitos no desarrollan inmunidad, mientras que en los adultos es absoluta. Montada la experiencia en estas condiciones, pollitos de un día y gallinas adultas, son infectados con espiroquetas y luego tratados con arsenical. El resultado es altamente demostrativo en el sentido de que en los pollitos de un día desaparecen los espiroquetas de la sangre rápidamente, al igual que acontece en la gallina, pero aparecen recidivas durante algunos días después del tratamiento. Esto no acontece al animal adulto, que ni espontáneamente presenta nunca un curso recidivante de la espiroquetosis. La ineficacia terapéutica en los pollitos es debida a su disposición inmunitaria débil.

Una experiencia más, y ésta, ya en mejor relación con el tema que nos ocupa.

KROO inocula espiroquetas de F. R. europea a

ratones con pases breves de tres días; en estas condiciones, los espiroquetas adquieren una virulencia progresiva. Estos espiroquetas virulentos se pasan a garrapatas, y después de un año se inoculan de nuevo al ratón, mostrando entonces una considerable disminución de su virulencia, comportándose el curso de la infección como en los pollitos de un día. La mortalidad desciende, pero la influenciabilidad quimioterápica se aminora también.

Intentemos aunar ahora lo que vemos en la clínica de la F. R. con las interesantísimas experiencias de KROO.

En la F. R. cosmopolita, en general, los autores suelen encontrar una buena respuesta a los arsenicales; en cambio, esta modalidad febril se muestra menos recurrente que la española (dos o tres accesos) y con un curso por consiguiente más corto. Sin embargo, las complicaciones son mucho más graves, indicando una respuesta del organismo intensa. De acuerdo con la experimentación, a mayor virulencia mejor efecto quimioterápico.

La F. R. española es intensamente recurrente, cinco accesos como mínimo es lo corriente, pero en que únicamente uno es de una intensidad apreciable y ostensible; los restantes suelen ser menos intensos y más breves. Son raras las complicaciones viscerales gravísimas de la cosmopolita, y únicamente las complicaciones neurológicas son la regla. (Síndrome de meningismo seroso, a veces verdaderas meningoencefalitis y, menos corrientemente, iritis y neuritis.) Esta relativa benignidad de la enfermedad lleva consigo una mala respuesta quimioterápica al tratamiento. Es muy significativo que KROO encuentre que los pases de ratón a ratón aumentan la virulencia de los espiroquetas, así como intensa disminución al pasarlo y conservarlos en las garrapatas. Precisamente la F. R. española es producida por la picadura de una garrapata infectante, garrapata que posee los espiroquetas durante meses, y que es raro que piquen a hombres enfermos, ya que éstos desaparecen del trabajo con la enfermedad.

En el cerdo, pasto habitual de los chinchorros, no se desarrollan los espiroquetas por poseer éstos una inmunidad natural y, por lo tanto, no puede admitirse que el espiroqueta pueda aumentar su virulencia al pasar de cerdo a cerdo a través de sus parásitos las garrapatas. Creo razonable pensar que el pase del espiroqueta por la garrapata lo convierte en minusvalente, dando lugar en estas condiciones a una enfermedad relativamente poco virulenta, y, por consiguiente, poco influenciable por la quimioterapia. Si en estas condiciones se tratan los enfermos con arsenicales, al no poder conseguir una esterilidad completa, las nuevas generaciones de espiroquetas son todavía menos virulentos por la acción del medicamento y la respuesta orgánica es tan deficiente que incluso deja de ser recurrente para dar lugar a los cuadros en los que, como vemos en las historias anteriores, la fiebre se hace

continua. Por otro lado, el S. N. es el lugar donde menos se manifiesta el juego antígeno anticuerpo, y es allí precisamente donde los espiroquetas se encuentran más protegidos, explicándose así el neurotropismo del germen. Sobre este neurotropismo han insistido SADI DE BUEN, experimentalmente, y ANDREU URRA desde el punto de vista clínico.

Estamos en condiciones de contestar a mis dos preguntas con que encabezo el tema. A la primera, puedo contestar que, aunque el arsénico sea específico de las espiroquetosis, lo es circunstancialmente en la F. R. española. A la segunda, que el arsénico de por sí no produce las complicaciones de la F. R., ya que se presentan también en los enfermos no tratados; su acción nociva es indirecta al aminorar todavía

más la minusvalencia del germen acentuando considerablemente su neurotropismo.

Resumiendo, parece prudente pensar que en la F. R. española el espiroqueta tiene escaso poder antigenico, lo que explica su mala respuesta a los arsenicales y su tendencia neurotropa. En la práctica debemos intentar tratar a los enfermos con Arsenóxido o Clorarsina, empezando sin inconveniente por las dosis máximas e inyectando incluso estas dosis en días alternos. De ser posible, iniciar la medicación a los dos o tres días del acceso. Caso de recurrencias, cambiar el arsenical o dejar al enfermo que evolucione espontáneamente, utilizando únicamente el tratamiento sintomático (punción lumbar para las cefaleas, analgésicos, antiespasmódicos, etcétera).

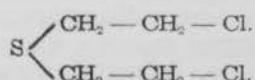
RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

APLICACIONES TERAPEUTICAS DE LAS MOSTAZAS NITROGENADAS

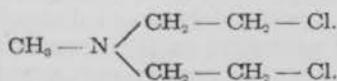
J. M. SEGOVIA DE ARANA

Clinica Médica Universitaria. Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

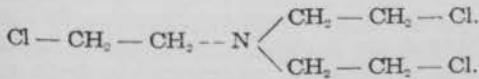
Se da el nombre de mostazas nitrogenadas (M. N.) a compuestos químicos semejantes en su estructura química al gas mostaza, como puede apreciarse en las siguientes fórmulas estructurales:



Gas mostaza.



Metil-bis-beta-cloroetil-amina.



Tris-beta-cloroetil-amina.

mienzo de la segunda guerra mundial, en la que la posibilidad de que el gas mostaza u otros compuestos semejantes pudieran ser utilizados como armas químicas de guerra hizo que se reanudaran las investigaciones sobre sus efectos biológicos. Las llamadas mostazas nitrogenadas podían ser una de estas primeras armas, y esto hizo que se estudiasen intensamente. Pronto pudo apreciarse que tanto el gas mostaza como las M. N. no eran sólo vesicantes por contacto, sino que tras su absorción por el organismo producían acciones tóxicas en diversos tejidos, sobre todo en el linfoide, generalmente proporcionadas al grado de proliferación celular. Estudios comparativos con otros agentes químicos mostraron que las M. N. no tenían ninguna semejanza de acción con ellos, aunque en cambio había una gran similaridad con los efectos de los rayos X.

Tales observaciones llevaron a la idea de que estos agentes podrían ser útiles en el tratamiento de ciertos procesos neoplásicos, especialmente los del tejido linfático, y en este sentido se emprendieron una serie de estudios clínicos y experimentales, que se han mantenido en secreto hasta 1946, ya que por ser las M. N. potencialmente armas químicas de guerra, el Gobierno norteamericano las sometió a un control riguroso. Con la cooperación de distintos organismos oficiales se redactó el programa de investigación clínica, la aplicación del cual fué encomendada a la Universidad de Yale bajo la dirección del "National Research Council". En 1942 y 1943, GILMAN, GOODMAN, LINDSKOG y DOUGHERTY, en el "New Haven Hospital", trataron a siete enfermos con carcinomas muy avanzados mediante inyecciones intravenosas del clorhidrato de tri-beta-cloroetil-amina. El resultado obtenido en estos casos fué dado a conocer por dichos autores en abril de 1946¹, siendo la primera comunicación publicada sobre las M. N.

En junio de 1946, C. P. RHOADS², como director del "Committee on Growth" del "National Research Council", publicó en el "Journal of American Medical Association" una comunicación oficial, en la que

Al terminar la primera guerra mundial, aparecieron algunos trabajos sobre el gas mostaza, describiendo los efectos que dicho cuerpo tenía sobre los tejidos hemopoyéticos, aparato digestivo y balances líquido y electrolítico, así como sobre el crecimiento de ciertos tumores experimentales. Se pensó que la acción vesicante era debida a la liberación intracestular de ácido clorhídrico. Sin embargo, tales estudios no fueron proseguidos activamente hasta el co-