

REVISIONES TERAPEUTICAS

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS EN PLACAS

J. M. ROMEO ORBEGOZO.

Clinica Médica Universitaria. Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

El tratamiento de la esclerosis en placas continúa constituyendo un problema de difícil solución. Debemos comenzar diciendo que aún no contamos con un método satisfactorio de tratar la esclerosis múltiple, a pesar de los numerosos intentos realizados, siguiendo los diferentes puntos de vista patogénéticos que para explicar la producción de la esclerosis en placas se han venido invocando. Otro inconveniente que presenta la esclerosis en placas, desde un punto de vista terapéutico, es que nosotros, frente a un caso dado, no podemos predecir de ningún modo cuál es el curso que va a seguir; en efecto, ha habido autores que han llegado a definir esta enfermedad o, mejor dicho, síndrome como "una enfermedad de remisiones y exacerbaciones" y también como "una enfermedad diseminada en el tiempo y en el espacio". El proceso puede ser agudo o crónico, francamente progresivo o remitente, y en cuanto a su comienzo, curso y grado de disfunción que provoca, hay una variabilidad de un enfermo a otro, aunque dentro de un patrón común para la mayoría.

En una enfermedad que se caracteriza por remisiones y exacerbaciones, es natural que hayan podido acreditarse, durante más o menos tiempo, un sinnúmero de preparados, porque si su administración se sigue, o mejor dicho, se hace simultáneamente a la presentación de una remisión, un examen poco crítico atribuiría al preparado en cuestión la mejoría experimentada por el enfermo. Es indudable que no puede esperarse la restauración de una función anulada como consecuencia de la existencia de lesiones glióticas irreversibles, en relación no sólo con la desmielinización, sino también con la destrucción de los cilindroejes; pero, por el contrario, algunas lesiones precoces, caracterizadas exclusivamente por la desmielinización y la reacción fagocitaria concomitante, pueden ser reversibles y llegar a restaurarse por completo la función previamente anulada. Todos estos datos que venimos enunciando hacen poner en duda la eficacia de numerosos tratamientos que han tenido un gran éxito en determinadas épocas y sólo la observación ulterior y detallada de los enfermos permite ver que realmente la mejoría obtenida podía ser bien la consecuencia de un efecto puramente psicológico o bien depender estrictamente de la coincidencia de la administración del preparado con una remisión espontánea.

Como insiste PUTNAM¹, el criterio sobre la eficacia de un tipo u otro de terapéutica deberá, pues, establecerse sobre la base de éxito en la prevención de ulteriores recidivas o de la progresión de los síntomas actuales.

A partir de las comunicaciones de BRICKNER² y

la citada y otra más posterior de PUTMAN³, se ha llegado a la conclusión de que los remedios utilizados en la terapéutica de la esclerosis en placas pueden incluirse en dos categorías principales: 1) Los encaminados a prevenir el desarrollo de lesiones en el sistema nervioso, esto es, los encaminados directamente a combatir la enfermedad siguiendo unas directrices patogénéticas; y 2) Los que pretenden modificar las disfunciones consecutivas a las lesiones neurológicas, esto es, los remedios sintomáticos.

Sin embargo, nosotros, desde un punto de vista expositivo, revisaremos sucesivamente las medidas higiénicas generales y paliativas, la terapéutica medicamentosa y la psicoterapia.

MEDIDAS HIGIÉNICAS GENERALES Y PALIATIVAS.

Es indudable que en estos enfermos es obligación nuestra el mantenerlos en un estado de nutrición adecuada, administrándoles una dieta bien equilibrada, con un aporte suficiente de vitaminas. También es lógico que evitemos el frío y toda clase de esfuerzos físicos, amén de prevenir en lo posible todas las situaciones emocionales. Si se trata ya de enfermos en los que por el avanzado estado de su enfermedad deban permanecer constantemente inmovilizados en la cama, administraremos entonces una dieta muy rica en proteínas y pobre en sales, suministrándoles gran cantidad de líquidos con el objeto de impedir la formación de cálculos renales.

Entre las medidas generales podemos incluir la terapéutica física, dentro de la cual recurriremos a los masajes, a los ejercicios activos y pasivos, a la reeducación correctora. Los beneficios que con ello conseguiremos serán puramente sintomáticos y únicamente en relación con la mejoría en la disfunción motora. Hay autores (KABAT⁴) que han llegado a preconizar ejercicios activos extremadamente intensos, hasta incluso llegar al agotamiento del enfermo, pero los resultados referidos no son muy satisfactorios y además se trataba de enfermos tratados con otros agentes terapéuticos.

TERAPÉUTICA MEDICAMENTOSA.

Conforme decíamos más arriba, las drogas utilizadas en el tratamiento de la esclerosis en placas pueden distinguirse en las que pretenden impedir el desarrollo de las lesiones en el sistema nervioso y los remedios sintomáticos; de estos últimos, las que tienen una acción que combate la espasticidad muscular son las que han obtenido recientemente el mayor interés. Debe subrayarse que por el momento no se han referido, y ni siquiera sugerido, que existan agentes terapéuticos capaces de curar la lesión primaria de la esclerosis múltiple, tanto de la forma aguda y potencialmente reversible como de la crónica y presumiblemente irreversible; no obstante, existen numerosas comunicaciones sobre la respuesta favorable a la terapéutica medicamentosa, en la

que los agentes no fueron utilizados como remedios sintomáticos, por lo que hay que deducir que los autores invocan una acción indirecta sobre la propia lesión. Pasaremos a continuación revista a los distintos medicamentos utilizados y siguiendo el orden a que ya hemos hecho referencia.

A) *Drogas preventivas*.—En primer lugar, citaremos los *vasodilatadores*. De ellos, el más ampliamente utilizado ha sido la histamina, administrada por vía subcutánea o intravenosa (HORTON y colaboradores⁵) o por iontoforesis (ABRAMSON⁶). Con esta droga se citan en la literatura buenos resultados, salvo en los casos de esclerosis múltiple avanzada, pero de todas formas no se habla de ningún enfermo que a la larga quedara curado; algunos autores, partidarios del papel de la alergia en la patogenia de las lesiones, creen que esta droga actuaría también por un mecanismo de desensibilización.

También se han empleado otros vasodilatadores, y así, por ejemplo, FRANKLIN y BRICKNER⁷ insisten en la existencia de vasoespasmo en los enfermos con esclerosis múltiple y los tratan con papaverina intravenosa y nitrito de amilo por inhalación; de esta forma obtienen buenos efectos, aunque temporales, suprimiendo el vasoespasmo retiniano y los escotomas en la mitad de los enfermos, pero, en cambio, no mejora nada el resto de la sintomatología. El citado BRICKNER⁸ comunica posteriormente su experiencia utilizando asociaciones de vasodilatadores y llega a concluir que los resultados son en realidad muy pobres; en efecto, no son eficaces tampoco otros vasodilatadores como la aminofilina, belladonna, syntropan y el alcohol.

Prácticamente, lo mismo tendríamos que repetir en relación con aquellas drogas de tipo simpaticolítico o adrenolítico, y así, por ejemplo, el tetraetilamonio empleado por BELL y cols.⁹, así como por FISHER¹⁰ y WILLIAMS y cols.¹¹, no consigue modificar permanentemente el cuadro; la experiencia con la simpatectomía (KOCH y SAVITSCH¹²) es igualmente desalentadora.

Un segundo capítulo lo constituyen los *anticoagulantes*. Su introducción en la terapéutica de la esclerosis en placas se debe a la sugerencia de PUTNAM y cols.¹³ de un posible papel de la trombosis venular en el sistema nervioso central como la lesión primaria en la patogenia de las lesiones en la esclerosis múltiple. A partir de este trabajo hay una gran cantidad de estudios, tanto experimentales como anatomopatológicos, realizados por dichos autores, en los que pretenden demostrar que las placas se producen como resultado de la trombosis venular. La aplicación clínica de esta hipótesis se puso de manifiesto al introducirse en terapéutica el dicumarol; sin embargo, su empleo por REESE¹⁴ proporcionó resultados equívocos, ya que mediante el empleo de dicha droga obtuvo amplias fluctuaciones en los niveles de protrombina, presentándose las recidivas tanto con cifras normales como bajas. Trabajos posteriores de PUTNAM¹⁵ y otros autores han llevado a la conclusión de que aparte que dicho tratamiento es difícil de llevar y exige un control permanente de laboratorio, sus resultados no han dejado satisfechos a los que lo han empleado. Pero además tenemos que reconocer que la hipótesis de una anormalidad en el mecanismo de la coagulación sanguínea no se ha podido demostrar sustancialmente en los enfermos de esclerosis múltiple y de todas formas se aprecia en una parte de los casos una hipoprotrombinemia espontánea, cosa que

va completamente en desacuerdo con la teoría antes citada.

Y pasamos a continuación a revisar los *estimulantes circulatorios*. Su empleo en la esclerosis en placas se debe a la hipótesis sugerida por SCHEINKER¹⁶, quien basándose exclusivamente en el análisis de las imágenes histológicas en la esclerosis en placas pensó en la existencia de fenómenos vasculares vasoparalíticos que conducirían al estasis y la trombosis de los capilares y pequeñas venas del sistema nervioso central. A su juicio, el objeto de la terapéutica sería el de elevar la presión arterial y estimular la circulación para contrarrestar los fenómenos vasoparalíticos. En este sentido se han empleado numerosas drogas, como la efedrina, cafeína, alcohol, extractos córticosuprarrenales y DOCA con ácido ascórbico (SPOTA y BRAGE). El análisis de los resultados obtenidos permite evidenciar que sólo en algunos casos se obtienen resultados satisfactorios y nos encontramos aquí con el mismo problema de no poder objetivar con certeza si se trata de un efecto de la medicación o simplemente de una remisión espontánea.

Como es natural, también se han empleado las *vitaminas*, basándose en que la esclerosis múltiple sería una enfermedad por carencia. De ellas, la primera que se empleó fué la tiamina, con la que STERN¹⁸ obtuvo resultados favorables administrándola por vía intrarraquídea. Posteriormente, MOORE¹⁹ utiliza el ácido nicotínico, apreciando la regresión o cesación de los síntomas en todos los casos durante el tratamiento, pero ninguno exhibió modificaciones significativas en los hallazgos objetivos; atribuye el efecto de esta droga al aumento del flujo sanguíneo en el sistema nervioso central y asimismo a su papel como biocatalizador; en realidad, dicho autor no empleó sólo el ácido nicotínico, sino asociado a la tiamina.

Tampoco se ha visto un efecto notable con el empleo de dosis masivas de vitamina E, preconizado por DOWD²⁰, ni con una combinación de las vitaminas liposolubles (A, D, E, y K) junto con cloruro amónico y aumento de la ingestión de grasas animales recomendada por CRANE²¹. Finalmente, se ha utilizado la vitamina B₁₂, tanto en administración corriente como a dosis fuertemente elevadas (LEREBoullet y cols.²² y ²³); la impresión es de que sus efectos son muy poco ostensibles a pesar de las esperanzas que se tenían en ella (SCHUMACHER y BORTIN²⁴, BOOTH, LAWYER y von STORCH²⁵).

BRICKNER recogió la hipótesis, previamente establecida por KENNEDY²⁶, de que los alérgenos pueden precipitar la producción de esclerosis múltiple. Sin embargo, desde un punto de vista clínico no ha podido evidenciarse el papel de las reacciones alérgicas en la patogenia de la esclerosis múltiple, aunque hay que reconocer que experimentalmente se ha podido demostrar el concepto de la hipersensibilidad tisular en la patogenia de esta enfermedad, basándose en estudios iniciados por RIVERS y SCHWENTKER²⁷ y confirmados ulteriormente en numerosos trabajos tras la producción de lesiones desmielinizantes diseminadas en animales tras las inyecciones repetidas de tejido cerebral emulsionado homólogo o heterólogo. Los intentos para modificar el estado alérgico mediante el empleo de drogas no han conseguido resultados favorables (SCHUMACHER²⁸), así como tampoco tiene eficacia la desensibilización tras las inyecciones de alérgenos (JOHNEZ²⁹). Igualmente desfavorables son los resultados obtenidos mediante el empleo de los antihistamínicos.

cos y desgraciadamente todos los intentos realizados con benadril, piribenzamina, antistina, etc., fracasaron por completo.

Además de las anteriores hay un sinnúmero de medidas que se han utilizado en el tratamiento de la esclerosis en placas; citaremos los salicilatos, nucleínas, lecitina, arsenicales, rojo tripan, citocromo C, vacunas, etc., pero sobre las que no insistimos por haberse demostrado que carecen en absoluto de eficacia. Unicamente queremos mencionar que LOWRY y cols.³⁰ han empleado la adenosina-5-monofosfato, basándose en estudios previos de JONES y colaboradores³¹. Los resultados obtenidos por dichos autores, así como por SHAPIRO³², son al parecer favorables, no sólo en cuanto a la mejoría conseguida, sino también respecto a la persistencia de la misma; estos cambios los atribuyen no sólo al efecto beneficioso sobre el metabolismo puramente muscular, sino que las mejorías en la función vesical de los enfermos les hacen pensar en un efecto directo sobre el sistema nervioso; con esta terapéutica consiguen que el aumento en sangre del ácido pirúvico y del cociente pirúvico/láctico de los enfermos con esclerosis en placas desciendan a los límites normales; en este mismo sentido, el propio LOWRY³³ emplea un extracto pancreático libre de proteínas e insulina (Depropanex), que desde un punto de vista teórico añadiría a sus efectos vasodilatadores los correspondientes a la modificación del metabolismo hidrocabonado; los efectos fueron bastante evidentes, tanto subjetiva como objetivamente, y según dicho autor apoyan el punto de vista de que la esclerosis en placas es probablemente la consecuencia de un trastorno en el metabolismo hidrocabonado.

Independientemente de todo lo anterior, debemos hacer mención de tres métodos, algunos antiguos y otros modernos. Dentro de los primeros mencionaremos el preconizado por KORESSIOS (citado por JIMÉNEZ DÍAZ y cols.³⁴), que utiliza suero de conejo sensibilizado con sangre del enfermo y que inyecta en dosis progresivamente crecientes; este método, que en manos de algunos autores ha dado resultados favorables, tiene la misma pega que todos los tratamientos hasta la fecha utilizados, y es la de no poderse demostrar en cada caso si se trata de una remisión espontánea.

La piritoterapia con vacuna antitífica intravenosa o con preparados oleosos de azufre se acompaña también en ocasiones de notables remisiones, cuyo explicación residiría quizá en el cambio de la respuesta del organismo o posiblemente por la alteración circulatoria que provoca el choque febril.

Más interés despierta el tratamiento de la disreacción. Ya hemos mencionado previamente que la hipersensibilidad como causa de las lesiones en la esclerosis múltiple se basa en observaciones clínicas, experiencias en animales y comparación del cuadro histológico con el de otras enfermedades desmielinizantes y con el de los cerebros en los que se produjo una anafilaxia experimental cerebral. En la discusión de los factores responsables de tal tipo de reacción, FERRARO³⁵ llama la atención sobre el posible papel antigénico de la molécula proteica de los virus, de las exo y endotoxinas de ciertas bacterias, de productos del metabolismo de los alimentos y, finalmente, el desarrollo de antígenos de la sustancia blanca o gris (anafilactógeno) después de que se ha establecido la lesión inicial, provocando ulteriormente las lesiones difusas o disseminadas. Este mecanismo de la inflamación hiperér-

gica no excluye de ningún modo que las placas se originen a través de la formación de trombos o de la lesión vascular, pues en realidad ambas son aspectos integrantes de la reacción alérgica; en este sentido abonaría también, como insiste PETTE, el hecho de la proximidad de las lesiones a los vasos.

Hay también otros aspectos nuevamente estudiados o recientemente descubiertos y algunos rasgos en común con otras enfermedades. Así, por ejemplo, citaremos las lesiones cerebrales desmielinizantes que se presentan en ciertas intoxicaciones endógenas o en estados metabólicos terminales (hepatopatías, uremia, eclampsia y porfiria) y que subrayan la naturaleza inespecífica de la desmielinización. Los estudios realizados por KANE³⁶ señalaron la positividad de la reacción de turbidez del timol sin otra evidencia de insuficiencia hepática; posteriormente, SAIFER y cols.³⁷ confirman este mismo hecho, pero comprobando también la positividad de la turbidez por el sulfato de zinc y por el sulfato amónico-cloruro sódico y la floculación de la cefalina. Al lado de ello, estos últimos autores hicieron el estudio electroforético del suero, encontrando una disminución significativa de la albúmina y del cociente albúmino-globulínico, con aumento evidente de las fracciones globulínicas alfa-2 y beta, ligera elevación de la gamma y la fracción alfa-1 es normal. Tenemos también el dato de la existencia en el suero de algunos de estos enfermos de un anticuerpo que precipita el suero de conejo (JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores³⁴). A esto hemos de añadir que más recientemente ha podido confirmarse el hecho interesante de que en esta enfermedad la glucosamina está elevada, y, por último, se ha apreciado la positividad de la reacción Rose-Svartz.

Precisamente, basándose en la positividad de las pruebas de labilidad, en las alteraciones del espectro proteico, en el aumento de la cifra de glucosamina, en la positividad de la reacción de Rose-Svartz y en la de la precipitación del suero de conejo, admite JIMÉNEZ DÍAZ³⁸ la posibilidad de una transformación del plasma sanguíneo, esto es, de una disproteinosis que conduciría a la lesión del sistema nervioso irrigado por dicho plasma anormal; es decir, las lesiones de la esclerosis en placas serían la expresión de una autonocividad.

Sea de una u otra forma, el problema que se plantearía en la esclerosis en placas sería, pues, el tratamiento de la disreacción del enfermo. Y, en efecto, en este sentido se vienen aplicando recientemente la mostaza nitrogenada y la cortisona o mejor la ACTH. Con estas drogas se consiguen brillantes resultados, aunque desgraciadamente temporales. Sin embargo, los efectos beneficiosos son irracionalmente ostensibles en los momentos de la reagudización, viéndose cómo se atenúan los brotes en un espacio considerablemente breve y que, por lo tanto, no pueden achacarse exclusivamente al fenómeno natural de una remisión espontánea (GLASER y MERRITT³⁹ y FOG⁴⁰ y ⁴¹).

Recientemente, KURTZKE y BERLIN⁴² observaron casualmente que un enfermo de esclerosis en placas mejoró de su sintomatología neurológica al tratar la tuberculosis pulmonar que padecía con isoniazida. A la vista de este hallazgo decidieron tratar 30 enfermos de dicho proceso y comparan los resultados obtenidos con la isoniazida frente a un grupo de 175 enfermos vistos anteriormente. La dosis utilizada fue de 300 mg. durante el período de estudio y 200 miligramos diarios como dosis de sostenimiento. Los

efectos, en general, fueron beneficiosos, ya que constantemente se apreció una evidente mejoría en los enfermos de grado poco intenso, mientras que con otros métodos tan sólo se apreciaba la regresión en el 26 por 100 de los casos; igualmente, de los enfermos que necesitaban ayuda para andar a su ingreso, sólo persistió lo mismo el 33 por 100 de los enfermos tratados con isoniazida y todos de los que recibieron otros tratamientos. El número de casos tratados es demasiado pequeño y la variabilidad clínica de la esclerosis en placas es demasiado grande para que se pueda llegar a obtener una conclusión firme, pero es impresionante el hecho de que se produjera una mejoría mensurable en una proporción tan alta de los enfermos; la isoniazida parece ejercer una influencia favorable sobre las manifestaciones de la esclerosis múltiple que existen previamente durante menos de dos años antes de iniciar su administración.

B) *Drogas sintomáticas*.—En este capítulo distinguiremos aquellas drogas que intentan aliviar la espasticidad muscular y las dirigidas a combatir diferentes síntomas que surgen en el curso de la enfermedad.

Entre las primeras, es decir, las que combaten la espasticidad muscular, se empleó en primer lugar la quinina, siguiendo las sugerencias de BRICKNER⁴³, pero más tarde este mismo autor considera nula su eficacia.

Posteriormente se introdujo el empleo de la neostigmina, basándose en el trabajo de KABAT y KNAPP⁴⁴ en relación con la espasticidad muscular en la poliomielitis. Más tarde, KABAT y cols.⁴⁵ y ⁴⁶ demuestran su eficacia en el tratamiento de la parálisis espástica, relajándose la espasticidad y facilitando la recuperación de la inervación voluntaria en la hemiplejía consecutiva a accidentes cerebrovasculares, y en la parálisis espástica cerebral. En vista de ello extienden su empleo a la esclerosis crónica con parálisis espástica y dicen obtener buenos resultados, sobre todo si lo asocian a un programa de reeducación funcional. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados por otros autores, y así, por ejemplo, DENKER y KAPLAN⁴⁷ no aprecian influencia similar mediante el empleo de la prostigmina ni tampoco con la tridiona. Tampoco la experiencia ulterior de otros autores (LEITELBAUM y VYNER⁴⁸, PERLSTEIN y BARNETT⁴⁹) confirman la eficacia relajadora de la neostigmina en otros estados de espasticidad.

A partir de la comunicación de SCHLESINGER⁵⁰ sobre el efecto favorable frente a la espasticidad consecutiva a traumatismos de la médula mediante el empleo de inyecciones intramusculares de cloruro de d-tubo-curarina, su empleo se ha generalizado en el tratamiento de los estados de espasticidad. El empleo de esta droga se basa en que el bloqueo parcial de los impulsos motores en la unión mioneural simplemente relaja los músculos sin afectar para nada a la contracción voluntaria; el objetivo en estos casos es saturar al enfermo con curare hasta el punto de interferir con la actividad refleja, pero no reducir la función voluntaria, y así la potencia que estaba enmascarada con la espasticidad queda en libertad y permite una mayor eficiencia motora. Sin embargo, los hallazgos de dicho autor no han sido confirmados totalmente por otros autores (KUHN y BICKERS⁵¹, NATHANSON y cols.⁵²), aparte de que las dosis utilizadas para conseguir los efectos citados no están exentas de complicaciones, como el riesgo

de infecciones respiratorias y trastornos en la deglución.

Lo mismo podemos decir en relación con la mifenestina y preparados similares, con los cuales, a dosis terapéuticas, no hemos apreciado disminución objetiva de la espasticidad ni mejoría en la potencia muscular voluntaria, en la marcha ni en los dolores. En este sentido, siguiendo a PUTNAM, son preferibles los procedimientos quirúrgicos, que combaten mucho más eficazmente los intensos espasmos reflejos, la espasticidad, los dolores y la paraplejía en flexión, realizando tanto la sección quirúrgica como el bloqueo alcohólico o fenólico de las raíces motoras lumbosacras o la infiltración anestésica del primero y segundo ganglios lumbar (SOMMERS⁵³).

Por último, no debemos descuidar ciertas medidas accesorias encaminadas a combatir diversos síntomas que surgen en el curso de la enfermedad. Así, por ejemplo, se han utilizado con éxito la escopolamina, el aceite de sándalo, la neostigmina, el octin y el carbachol para mejorar el control de la vejiga urinaria. Emplearemos también los quimioterápicos y antibióticos para combatir las infecciones genitourinarias, respiratorias y de los decúbitos; asimismo se utiliza la anfetamina o preparados similares para el tratamiento de los trastornos del lenguaje y de los estados de depresión psíquica que se observan en muchos de estos enfermos. RODRIGUEZ-ARIAS⁵⁴ refiere buenos resultados mediante el tratamiento con subchoques de insulina.

C) *Psicoterapia*.—Solamente unas breves palabras y señalar que este procedimiento terapéutico muestra dos aspectos: uno, en lo que se refiere al estado depresivo que exhiben muchos de estos enfermos, y otro, en lo que respecta a la intervención que las alteraciones emocionales tienen sobre la exageración del tono muscular.

Como resumen de todo lo expuesto habrá podido juzgarse con toda claridad de que como en toda enfermedad en la cual se han invocado numerosos agentes terapéuticos, lo más verosímil es que ninguno de ellos sea eficaz por completo. Como decíamos al principio, es muy difícil valorar la eficacia terapéutica de un determinado preparado en este proceso tan polifacético y con un curso de remisiones y exacerbaciones. De todas formas, es evidente que ninguna de las drogas que hemos venido mencionando es capaz de conseguir la curación de la enfermedad y ni siquiera el impedir las recidivas ulteriores. El único adelanto que se ha obtenido en esta triste enfermedad es el haber logrado que las recidivas disminuyan en intensidad y duración y posiblemente dejen menos secuelas con el empleo de la terapéutica de la disreacción. El objetivo, pues, del tratamiento de la esclerosis en placas no está logrado en absoluto, lo que posiblemente se debe a que hoy por hoy desconocemos la esencia de las alteraciones histológicas que tienen lugar en el sistema nervioso central y es de esperar que en el futuro pueda conocerse y poder abordar la terapéutica desde un punto de vista más seguro y racional que hasta el presente.

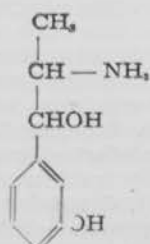
BIBLIOGRAFIA

1. PUTNAM, T. J.—J. A. M. A., 112, 2488, 1939.
2. BRICKNER, R. M.—Bull. Neurol. Inst. New York, 4, 665, 1936.
3. PUTNAM, T. J.—A. Research Nerv. Ment. Dis. Proc., 28, 585, 1950.
4. KABAT, H.—Perm. Found. Med. Bull., 5, 1, 1947.

5. HORTON, B. T., WAGENER, H. P., AITA, J. A. y WOLTMANN, H. W.—*J. A. M. A.*, 124, 800, 1944.
6. ABRAMSON, H. A.—*New York State Med. J.*, 49, 1.151, 1949.
7. FRANKLIN, C. R. y BRICKNER, R. M.—*Arch. Neurol. Psychiat.*, 58, 125, 1947.
8. BRICKNER, R. M.—*Med. Clin. North Amer.*, 32, 743, 1948.
9. BELL, E., WILLIAMS, G. H. y KARNOSH, L. J.—*Cleveland Clin. Quart.*, 15, 90, 1948.
10. FISHER, M. M.—*New York State J. Med.*, 49, 1.033, 1949.
11. WILLIAMS, G. H., KARNOSH, L. J. y TUCKER, H. J.—*Neurology*, 2, 524, 1952.
12. KOCH, C. F. y SAVITSCH, E.—*Brit. Med. J.*, 1, 1.254, 1948.
13. PUTNAM, T. J., MCKENNA, J. B. y MORRISON, L. R.—*J. A. M. A.*, 97, 1.591, 1931.
14. REESE, H. H.—*Tr. Am. Neurol. Ass.*, 70, 78, 1944.
15. PUTNAM, T. J., CHIAVACCI, L. V., HOFF, H. y WEITZE, M.—*Arch. Neurol. Psychiat.*, 57, 1, 1947.
16. SCHINKER, I. M.—*Ohio State Med. J.*, 45, 27, 1949.
17. SPOTA, B. B. y BRAGE, D.—*Prensa Méd. Argent.*, 38, 815, 1951.
18. STERN, E. L.—*Am. J. Surg.*, 39, 495, 1938.
19. MOORE, M. T.—*Arch. Int. Med.*, 65, 1, 1940.
20. DOWD, G. C.—*Bull. New York Acad. Sci.*, 1949.
21. CRANE, J. M.—*Connecticut Med. J.*, 14, 40, 1950.
22. LEREBOLLETT, J., PLUVINAGE, R. y COTY, R.—*J. A. M. A.*, 143, 1.272, 1950.
23. LEREBOLLETT, J. y PLUVINAGE, R.—*Sem. Hôp.*, 29, 1.849, 1953.
24. SCUMACHER, G. A. y BORTIN, A. W.—*Cit.*, 28.
25. BOOTH, C. B., LAWYER, T. y VON STORCH, T. C. J.—*J. A. M. A.*, 147, 894, 1951.
26. KENNEDY, F.—*New York State J. Med.*, 36, 469, 1936.
27. RIVERS, T. M. y SCHWENKER, F. F.—*J. Exper. Med.*, 61, 689, 1935.
28. SCHUMACHER, G. A.—*J. A. M. A.*, 143, 1.059, 1.146 y 1.241, 1950.
29. JONEZ, H. DE.—*Ann. Allergy*, 6, 550, 1948.
30. LOWRY, L., MOORE, R. W. y CAULIET, R.—*Am. J. Med. Sci.*, 226, 73, 1953.
31. JONES, H., JONES Jr., H. y BUNCH, L. D.—*Ann. Int. Med.*, 33, 831, 1950.
32. SHAPIRO, A.—*J. A. M. A.*, 147, 777, 1951.
33. LOWRY, L.—*Am. J. Med. Sci.*, 227, 259, 1954.
34. JIMÉNEZ DÍAZ, C., ARJONA, E. y SAGOVIA, J. M.—*Rev. Clin. Esp.*, 39, 25, 1950.
35. FERRARO, A.—*Arch. Neurol. Psychiat.*, 52, 443, 1944.
36. KANE, C.—*Cit.*, 28.
37. SAIFER, A., RABINER, A. M., ORESKES, I. y VOLK, B. W.—*Am. J. Med. Sci.*, 225, 387, 1953.
38. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—*Lecciones de Cátedra*, curso 1954-55.
39. GLASER, G. H. y MERRITT, H. H.—*J. A. M. A.*, 148, 898, 1952.
40. FOG, T.—*Nordisk Med.*, 46, 1.739, 1951.
41. FOG, T.—*Ugeskr. f. Læger*, 114, 1.677, 1952.
42. KURTZKE, J. F. y BERLIN, L.—*Am. Rev. Tuberc.*, 70, 577, 1954.
43. BRICKNER, R. M.—*Med. Clin. North Amer.*, 32, 743, 1948.
44. KABAT, H. y KNAPP, M. E.—*J. A. M. A.*, 129, 989, 1943.
45. KABAT, H.—*Med. Ann. Distr. Columbia*, 14, 248, 1945.
46. KABAT, H. y JONES, C. W.—*J. Nerv. Ment. Dis.*, 103, 107, 1946.
47. DENKER, P. G. y KAPLAN, L. I.—*Bull. New York Acad. Med.*, 23, 472, 1947.
48. TEITELBAUM, H. A. y VYNER, H. L.—*Arch. Neurol. Psychiat.*, 62, 93, 1949.
49. PERLSTEIN, M. A. y BARNETT, H. E.—*J. A. M. A.*, 142, 403, 1950.
50. SCHLESINGER, E. B.—*Arch. Neurol. Psychiat.*, 55, 530, 1936.
51. KUHN, R. A. y BICKERS, D. S.—*New Engl. J. Med.*, 238, 615, 1948.
52. NATHANSON, M., LESSER, S., GORDON, G. y GRESSER, N.—*Arch. Neurol. Psychiat.*, 60, 228, 1953.
53. SOMMER, M.—*Mdznsche. Wschr.*, 6, 101, 1952.
54. RODRÍGUEZ-ARIAS, B.—*Rev. Clin. Esp.*, 48, 228, 1953.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Un nuevo agente vasopresor: el metaraminol.—El más potente de los agentes vasopresores conocidos, la noradrenalina, tiene el inconveniente de ocasionar lesiones tisulares profundas en el lugar de la inyección, por lo que únicamente es utilizable por vía venosa. Algunos otros agentes presores tienen acciones secundarias desagradables. El metaraminol es el *levo-1-(m-hidroxifenil)-2-amino-1-propanol*,



es decir, de gran parecido estructural con la noradrenalina. WEIL y SPINK (*Am. J. Med. Sci.*, 229, 661, 1955) han estudiado el efecto presor de esta sustancia en 31 sujetos sanos, a los que han inyectado por vías subcutánea, intramuscular e intravenosa, en dosis variables entre 5 y 10 mg. Los efectos hipertensores son rápidos y suelen durar unos treinta minutos, pero es posible una acción presora mantenida mediante la infusión venosa de 200 mg. de metaraminol por cada litro de líquido. La droga es poco tóxica, aunque a veces provoca arritmia por depresión del seno o de la conducción auricular; otro efecto colateral suele ser una profusa sudoración.

Empleo de cortisona en la neuritis de la enfermedad del suero.—Una de las manifestaciones más desagradables, si bien poco frecuente, de la enfermedad del suero, es la neuritis. Se caracteriza por la aparición de vivos dolores e impotencia motora, síntomas que suelen ser persistentes y que a veces dejan secuelas permanentes. Tiene interés por ello conocer el efecto teatral que SMITH y SMITH (*J. Ad. Med. Ass.*, 157, 907, 1955) han obtenido con cortisona en uno de tales casos. Se trataba de una neuritis braquial, especialmente intensa, en el territorio de las raíces quinta y sexta cervicales y con una sintomatología predominantemente dolorosa. Después del fracaso de varios métodos terapéuticos, se implantó una terapéutica con cortisona por vía oral: 300 mg. el primer día y 200 mg. diarios los días siguientes. Ya a las veinticuatro horas de iniciado el tratamiento se produjo una intensa mejoría. En los siguientes días se acentuó la mejoría y el paciente pudo seguir trabajando como labrador, aunque con algo de atrofia muscular en el hombro y brazo y ligero dolor a los movimientos.

Eficacia relativa de las combinaciones de isoniazida, estreptomycin y PAS en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.—El séptimo informe del Comité de Quimioterapia de la Tuberculosis del Medical Research Council de Inglaterra (*Br. Med. J.*, 1, 435, 1955) recoge la experiencia de 588 enfermos que han sido tratados con arreglo a uno de los siguientes cuatro esquemas: SH, estreptomycin, 1 gr. diario y 200 mg. diarios de isoniazida en dos tomas,