

BIBLIOGRAFIA

- JIMÉNEZ DÍAZ, C.; DE LA BARREDA, P. y MOLINA, A. F.—Hypertension. Ciba Symposium, 58, 1954.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C. y MORALES, M.—Rev. Clin. Esp., 57-342, 1955.
- GRAHAM, H. T.; LOWRY, O. H.; WAHL, N., y BRIEBAT, M. K. J. Exp. Med., 102-307, 1955.
- PADAWER, J. y GORDON, A. S.—Proc. Soc. Exp. Biol. y Med., 88-29, 1955.
- GLICK, D.; BONTING, S. L., y DEN BOER, D.—Proc. Soc. Exp. Biol. y Med., 92-357, 1956.
- BENDITT, E. P.; LONG, R. L.; ARASE, M., y ROEPER, E.—Proc. Soc. Exp. Biol. y Med., 90-363, 1955.
- NOVELLI, A.—Riv. Histochem. Norm. y Patol., 1-597, 1955.
- HIGGINBOTHAM, R. D.; DEUGERTHY, T. F. y GEE, W. S.—Proc. Soc. Exp. Biol. y Med., 92-256, 1956.

SUMMARY

The writers study arterial wall metachromasia and carry out mastcell counts in the periarterial connective tissue in kidneys of subjects who died of renal hypertension. A fairly strict parallelism is found between such factors and blood pressure. This fact would confirm the veracity of the view, previously suggested by the writers, of a relationship between the metachromatic substance and the hypertensive substance produced in the arterial wall. Comments are made on the support that modern findings on the function of mastcells lends to this hypothesis.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren untersuchen die Metachromasie der Arterienwand und führen eine Zählung der Mastzellen im periarteriellen Bindegewebe der Niere von an nephrogener Hypertonie verstorbenen Patienten durch, wobei sie einen ziemlich innigen Paralellismus zwischen diesen beiden Faktoren und dem arteriellen Druck beobachten konnten. Diesen Tatsachen zufolge, würde die von den Autoren schon früher aufgestellte These, wonach eine Beziehung zwischen der metachromatischen Substanz und der in der Arterienwand gebildeten, blutdruckerhöhenden Substanz bestehen soll, als wahrscheinlich bestätigt werden. Es kommen die modernen Forschungen über die Funktion der Mastzellen zur Besprechung, durch welche die genannte Hypothese befürwortet wird.

RÉSUMÉ

Les auteurs étudient la métachromasie de la paroi artérielle et font un recensement des cellules engrangées dans le connectif périartériel dans les reins de sujets morts avec hypertension néphrogène, trouvant un parallélisme assez étroit entre les deux facteurs et la pression artérielle. Ces faits confirmeraient la vraisemblance de la thèse antérieurement suggérée par les auteurs d'un rapport entre la substance métachromatique et la substance hypertensive qui se forme dans la paroi artérielle. On fait des commentaires au sujet de l'appui que des études modernes sur la fonction des "mastzellen" prêtent à cette hypothèse.

LAS SUSTANCIAS RADIOMIMÉTICAS ASOCIADAS A LA RADIOTERAPIA (*)

C. GIL Y GIL.

Catedrático de Radiología de la Facultad de Medicina, Madrid.

Además de los mecanismos bioquímicos que explican el modo de acción de las sustancias radiomiméticas sobre las células y sobre los procesos neoformativos malignos en general, y en especial sobre los procedentes de los órganos hematopoyéticos; es un hecho curioso y, en ocasiones, sorprendente que la aplicación simultánea o combinada de la radiación röntgen y de los agentes radiomiméticos puede originar una sumación de efectos terapéuticos difícilmente obtenibles por el empleo aislado de las dosis individuales de radiación o de las sustancias cariocísticas.

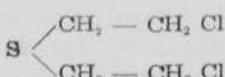
Nuestras primeras observaciones clínicas tuvieron lugar con motivo del tratamiento de algunos enfermos afectos de linfogranuloma maligno en tercer estadio evolutivo (26 en conjunto en 1948) y de otros con linfosarcomatosis generalizada (ocho enfermos), a los que se aplicaron combinadamente el agente físico y el químico.

Hechos análogos hemos apreciado con posterioridad en la clínica radioterápica en el tratamiento de procesos radiosensibles desarrollados a expensas de los tejidos críticos (Mausergewebe de SCHINZ) y también en algunos procesos malignos englobados por BORAK en el concepto de disembriomas. Más tarde hemos extendido nuestra apreciación a otras clases de tumores epiteliales y conjuntivos y que por sus características clínicas de extensión, de generalización del proceso, de radiorresistencia y de malignidad, podían considerarse como tumores incurables.

Vamos, pues, a dar una visión rápida de los hechos más salientes observados en la clínica radiológica con el empleo combinado de las sustancias radiomiméticas y de la radiación röntgen. Empecemos por el conocimiento de las mismas.

SUSTANCIAS RADIOMIMÉTICAS. IDEA GENERAL SOBRE SU COMPOSICIÓN QUÍMICA.

a) *Mostazas nitrogenadas*.—La iperita (tioéster cloroetílico o sulfuro de etilo diclorado), y conocida también con el nombre de gas mostaza, responde a la fórmula:



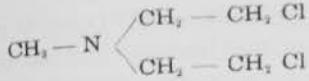
fué el primer cuerpo en el cual se hallaron propiedades cariocísticas).

Partiendo de este preparado se han obtenido:

(*) Simposio presentado al VIII Congreso Internacional de Radiología. México, julio 1956.

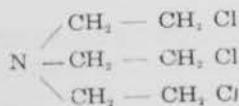
do las llamadas mostazas nitrogenadas, muy utilizadas inicialmente por GILMANN, PHILIPS, RHOADS, KARNOWSKY y colaboradores, y también por BACQ, HADDOCK, etc., etc.

Entre estos compuestos, el más utilizado es la metildi- β -Cloroetilamina, que se conoce con la denominación de preparado HN2, y cuya fórmula es:

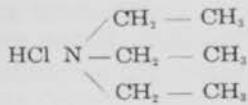


HADDOCK y su escuela han llegado a la conclusión que sólo las sustancias que poseen al menos dos radicales alquílicos halogenados poseen propiedades inhibitorias del crecimiento. BURCHENAL y RILEY han confirmado estas conclusiones.

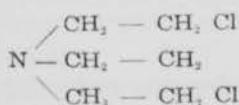
Otro preparado análogo, la tri-cloroetilamina, denominado HN3, se ha utilizado también en terapéutica, aunque con más restricción, debido a su marcada acción tóxica. Nosotros hemos utilizado este preparado fabricado en España por Urquifa, y creemos responde a la fórmula:



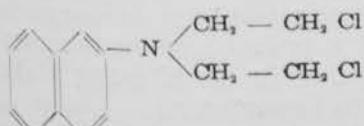
Otro preparado similar, fabricado por la Casa IBYS, Clorhidrato de trietilamina, lo hemos usado abundantemente, sobre todo entre 1947-1949. Su fórmula es:



Análogo al HN2, si bien posee escaso poder terapéutico, es el HN1 (etil-di-cloroetilamina), y se ha prescindido del mismo en la práctica por su escasa eficacia.

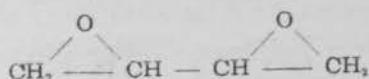


Todas las sustancias que responden a la fórmula general R-N (CH₂ — CH₂ — Cl₂) solubles en el agua o en los lípidos, presentan, asimismo, propiedades citostáticas y cariocísticas, sea cual fuere el tipo de radical (alifático, aromático o heterocíclico), que entra a formar parte de la molécula. Entre los compuestos con radical aromático hemos de citar la d-β-cloroethyl-β-naftilamina, cuya fórmula es:

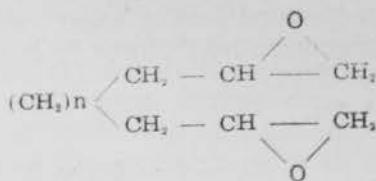


muy utilizada en América, y de poder tóxico inferior al de las mostazas nitrogenadas.

b) *Epóxidos*.—ALEXANDER ha apreciado, asimismo, que los epóxidos, tal como el diepóxido de butadieno, cuya fórmula es:

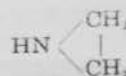


o los que responden a la fórmula general:

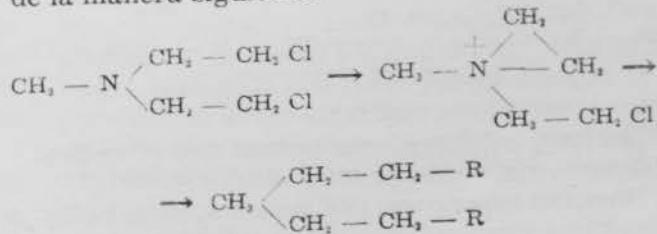


y portadores, al menos, de dos grupos epóxidos, presentan propiedades análogas a las de las mostazas nitrogenadas, si bien es menos acusada su capacidad citostática. Sin embargo, el hallazgo de los diepóxidos hizo pensar que el radical clo-roetílico — $\text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{Cl}$ de las mostazas ni-trogenadas no era el único que ejercía la acción citostática.

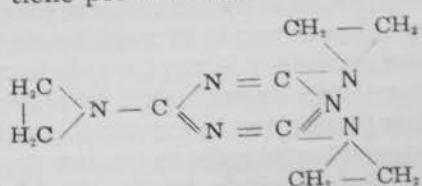
c) *Grupos etilenimicos.*—Por otra parte, se observó que algunas sustancias, de composición química muy sencilla y con un anillo en su molécula, presentan análogas propiedades citostáticas. Tal ocurre con la etilenimina, cuya fórmula es:



Se llegó, por lo tanto, a la conclusión que las mostazas nitrogenadas no actuaban por el grupo clorado, y por tanto por liberar cloro libre, sino que bastaría la formación intermedia de un anillo etilenimínico para explicarnos su acción de la manera siguiente:



Partiendo de esta representación y de la acción tóxica del anillo etilenimínico, la firma Farbwerke, Hoechsts (Alemania), logró la síntesis de un compuesto que contenía varios anillos etilenimínicos. Dicho preparado, conocido en el comercio con el nombre de trietilenmelanina (TEM), tiene por fórmula:

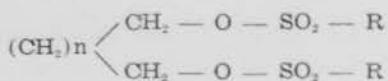


Este compuesto ha sido muy utilizado, sobre todo en la enfermedad de Hodgkin. No origina

náuseas ni vómitos, y puede administrarse por vía oral. Produce disminución de la hemoglobina en mayor grado que las mostazas nitrogenadas.

d) *Esteres sulfónicos*.—Por último, los esteres sulfónicos han sido también utilizados en terapéutica, por presentar también las tres propiedades fundamentales características de los preparados radiomiméticos, a saber: son mutágenos, carcinógenos e inhibidores de la multiplicación celular (DUSTIN).

Su fórmula es:



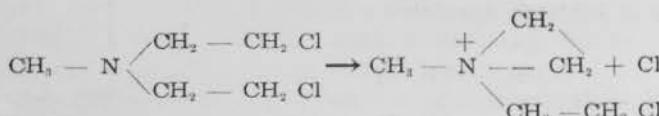
De estos compuestos, el más empleado es el preparado conocido por el nombre de MYLERAN, llamado también GT 41.



que actuaría electivamente sobre las formas inmaduras de la serie granulocítica, estando, por tanto, especialmente indicado en las leucemias mieloides.

MODO DE ACCIÓN DE LAS SUSTANCIAS RADIOMIMÉTICAS.

Inicialmente se pensó que el radical halogenado ejercía la acción tóxica. La liberación de ion Cl^- tendría lugar mediante la formación de un ion amonio en el que el N funcionaría como pentavalente. Así, por ejemplo, en el caso de la mostaza HN2 se formaría la siguiente reacción:



BUU HOI y colaboradores opinan que el radical etilénico es el verdaderamente activo.

BOYLAND supone que por ser los agentes radiomiméticos muy solubles en los lípidos y en el agua, penetrarían fácilmente en las células merced a su gran capacidad de difusión, determinando las alteraciones cromosómicas inicialmente apreciadas por AUERBACH, AUERBACH y ROBSON, GILMAN y PHILIPS, KARROWSKY, etc.

La lesión celular se originaría por la reacción del radical activo radiomimético con el ácido desoxiribonucleínico, o bien con sus predecesores metabólicos, determinando la modificación de la forma de la molécula o la ruptura de la misma, con la subsiguiente degradación (ALEXANDER).

También se piensa que la existencia de dos radicales halogenados alquílicos en las mostazas nitrogenadas determinaría una acción doble en los cromosomas, originando una reticulación inter o intracromosómica. Así suponen GOLDACRE, LOVELESS y ROSS.

BUTLER y SMITH sospechan en un proceso de depolimerización del ácido timo-nucleínico, como han demostrado *in vitro*.

En todo caso, la acción de los agentes radiomiméticos sería más intensa en las fases premonitoras de la mitosis, según han demostrado KÖLLER y CASARINI, que durante la mitosis misma.

De análoga opinión es MÜLLER, y cree que los agentes radiomiméticos actúan en la interfase cuando el núcleo se encuentra en reposo, y preferentemente durante el período premonitor de la mitosis en la fase que HEILMEYER designa con el nombre de "Vorphase", o en el período designado por ALTMANN con el de "Interphase", para distinguirla de la llamada "Intermitosis" por el mismo autor.

El momento de mayor sensibilidad de las células a los agentes radiomiméticos sería la "Interphase" propiamente dicha, estando en razón directa el grado de sensibilidad, con la concentración del agente y con el grado de hidratación de los cromosomas.

SIMILITUD DE ACCIÓN DE LA RADIACIÓN RÖNTGEN Y DE LAS SUSTANCIAS RADIOMIMÉTICAS.

La acción letal de la radiación röntgen sobre las células se explica por mecanismos directos (ionización, formación de radicales acuosos *in situ* y de radicales orgánicos).

Los mecanismos indirectos, asimismo locales, tienen lugar por la reacción de estos radicales con las nucleoproteínas. Estos aspectos son, al presente, suficientemente conocidos y no vamos a insistir sobre ellos.

Qualitativamente los efectos biológicos producidos por las radiaciones penetrantes son idénticos a los que originan las sustancias radiomiméticas. BOYLAND los pone de relieve en el orden siguiente: Copiamos literalmente al autor inglés:

Efectos producidos por radiaciones ionizantes y drogas radiomiméticas.

1. Inhibición del crecimiento de tumores o de todo el cuerpo.
2. Inducción del cáncer en el lugar de acción.
3. Producción de deterioro cromosómico.
4. Producción de mutaciones.
5. Muerte retardada con parecidos cambios post morten.
6. Eritemas e inflamaciones.
7. Destrucción de virus.
8. Depolimerización del ácido nucleínico *in vitro* y probablemente también *in vivo*.
9. Destrucción de los glóbulos blancos de la sangre (leucopenia).
10. Reducción de la capacidad de coagulación de la sangre, debida probablemente a la reducción del número de trombocitos circulantes.

11. Producción de zonas canosas en el pelo.
12. Inhibición del desarrollo de la inmunidad causada por la producción de antibióticos cuando se administra un antígeno.
13. Destrucción del complemento (constituyente normal de la sangre necesario para la lisis de glóbulos rojos extraños).
14. Inhibición de las sulfidril-enzimas, como la dehidrogenasa de triosafosfato.
15. Producción de flictomas en la piel.
16. Hemoconcentración a causa de la retirada del agua de la sangre.
17. Náuseas y vómitos análogos a los de la radiación y lesiones en la mucosa intestinal.
18. Hiperglucemia retardada.
19. Producción de anomalidades fetales durante el embarazo de los animales.
20. Equilibrio nitrogenado negativo, debido bien a un aumento de descomposición de proteína, bien a una disminución en la síntesis proteínica."

Si la relación precedente valora los efectos cualitativos producidos experimentalmente por los rayos X y los agentes radiomiméticos, todavía llega el autor a un estudio cuantitativo de los efectos biológicos.

Los trabajos *in vitro* le permiten calibrar cuantitativamente los efectos producidos por la radiación röntgen o por las mostazas nitrogenadas sobre el ácido timo-nucleínico. Llega a la conclusión que 1×10^{-6} M. (una millonésima de mol) de HN₂ produce análogos efectos que los radicales liberados por la absorción de 100 r de rayos X sobre el mismo ácido. Es evidente que a causa de la mayor concentración de los radicales acuosos, sobre todo OH y de los liberados por la acción de la radiación sobre las moléculas orgánicas, la radiación puede ofrecer *in vivo* una acción tres veces más activa y, por tanto, más eficaz (BOYLAND).

Por estos hechos se deduce que 100 r., absorbidos por un proceso irradiado localmente, son biológicamente mucho más eficaces que la aplicación por vía oral o parenteral de una cantidad de agente radiomimético que origine *in vitro* los efectos equivalentes a 100 r.

Podemos, por tanto, sospechar la posible capacidad de sumación de efectos *in vivo* aplicando localmente la radiación y con posterioridad los agentes radiomiméticos. Esta dosis puede destruir todas o parte de las células que hubiesen escapado de los efectos letales de la radiación, bien por haber originado una mutación inicial de las células matrices o por la radiorresistencia adquirida a causa de la alteración metabólica, bien por inhibición o modificación de enzimas o bien a causa de otros factores todavía oscuros hasta el presente. Sobre estos diferentes aspectos se han ocupado recientemente LETTRÉ, HEILMEYER, GRUNDMANN, etc.

MODO DE REALIZAR EL TRATAMIENTO.

En consecuencia, parece lógico emplear en esta clase de tratamientos combinados la radiación röntgen previamente a los agentes radiomiméticos, por ofrecer la radiación mayor efecto local a causa de la mayor concentración de los radicales formados y también por preservar al organismo en mayor grado que las drogas cuando éstas se emplean a dosis terapéuticas.

Hasta el presente pocos autores (según las escasas referencias bibliográficas que poseemos) han empleado combinadamente ambos tratamientos. Sin embargo, CRAVER y DRATMAN, en América, son de opinión contraria a la nuestra y preconizan el empleo inicial de la mostaza nitrogenada seguido de la radiación röntgen en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Nosotros sólo hemos empleado las mostazas antes que la radiación excepcionalmente. Sólo en algunos casos muy poco frecuentes en la práctica clínica en que existen compresiones traqueales (generalmente intratorácicas), ya que en estos casos la congestión que producen las dosis iniciales de rayos X pueden aumentar la compresión y comprometer seriamente la vida del enfermo.

También la clínica proporciona con frecuencia hechos que coinciden y robustecen las observaciones experimentales. Que los agentes radiomiméticos empleados a dosis equivalentes son menos activos que las radiaciones penetrantes, lo demuestra la experiencia terapéutica.

Hasta la fecha no se ha obtenido ninguna curación, que nosotros sepamos, con el empleo de los agentes radiomiméticos en los enfermos con afecciones del sistema hematopoyético. Así, por ejemplo, las mostazas nitrogenadas, sea cual fuere el radical constituyente, no curan los enfermos de linfogranuloma maligno. Otro tanto podríamos decir del TEM y de los otros preparados. Sólo el MYLERAN parece alargar la supervivencia de los enfermos con leucemia mieloide entre dos recaídas consecutivas. No obstante, regresiones superiores a un año y medio e incluso dos las hemos observado en enfermos de leucemia mieloide crónica tratados con röntgenterapia en la fase inicial del proceso. Los agentes radiomiméticos producen regresiones más o menos durables. Sin embargo, existen de hecho, aunque muy escasos en número, algunos casos de Hodgkin curados por radiaciones (GILBERT y GIL). El número de tumores desarrollados en otros tejidos críticos y curados por radiaciones, son ya muy importantes en número y han sido apreciados en todas las clínicas, pero, por el contrario, no conocemos ningún caso curado por agentes radiomiméticos.

Por otra parte, las remisiones obtenidas con el empleo de los rayos X son, en general, de mayor duración que las producidas por los radiomiméticos.

La meta de la *Terapia Magna Sterilisans*, preconizada por EHRLICH, está todavía lejos de ser

alcanzada con el empleo de las drogas en el tratamiento de los tumores malignos. Habría que llegar quizás a la llamada por el mismo autor "Atreptischem Chemotherapie", en que junto a la alteración celular específica se produjese la alteración correspondiente del medio interno.

Todavía podríamos invocar otros mecanismos indirectos coadyuvantes de la acción local de la radiación y que nos impelen al empleo inicial de la terapia röntgen en los tratamientos combinados.

CASPARI señaló entre los mecanismos indirectos de la acción de la radiación la liberación de ciertas sustancias (necrohormonas) que actuarían por vía sanguínea a manera de anticuerpos, contribuyendo, asimismo, a la desintegración del tumor. Se observa con frecuencia en la clínica la desaparición o disminución de una siembra tumoral por el tratamiento de otras situadas a distancia. Tal ocurre con algunos linfogranulomas y linfosarcomas, y en general con tumores de acusada radiosensibilidad (tumores de los tejidos críticos, disembiromas de Borak).

CURSCHMANN y GAUPP apreciaron que la acción de la radiación röntgen sobre los leucocitos en los enfermos de leucemia originaba la liberación de una sustancia llamada por el autor leucotoxina, que tenía la propiedad de producir la lisis de los leucocitos, incluso *in vitro*.

Este hecho nos explica que pequeñas dosis de radiación röntgen, aplicadas sobre una esplenomegalia leucémica, pueda producir descensos muy bruscos en los leucocitos de la sangre circulante.

Sugerencias de este tipo acerca de los mecanismos defensivos generales del organismo, mediante el estímulo del sistema retículo endotelial, con producción de anticuerpos y capaces de cooperar a la desaparición del tumor, han sido puestos de relieve por HOLTHUSEN, CASPARI, EWING, etc.

KREBS sospecha que la yema de huevos frescos contienen algunas sustancias que favorecen la curación de los tumores de huesos.

Es evidente, por otra parte, que la aplicación local de una dosis de radiación tiende a alterar el equilibrio fisiológico del organismo. Este fenómeno se acentúa progresivamente con la sumación de la dosis y la respuesta general del individuo es diferente al final que al principio del tratamiento. Es preciso esperar que el enfermo se haya restaurado para aplicar el medicamento radiomimético o llevar a cabo una radioterapia de correlación en el concepto de LORENZ, esto es, reduciendo al mínimo los fenómenos tóxicos y procurando que el componente metabólico y neuro-vegetativo y hormonal del enfermo estén en perfecto equilibrio.

La radioterapia funcional tiene como fundamento biológico los efectos locales y generales de la radiación, actuando principalmente sobre el sistema neuro-vegetativo.

CRAMER llega a producir efectos sensibilizantes sobre algunos tumores irradiando la región

hipofisaria. A todos estos estímulos será preciso recurrir en el futuro en la lucha contra los tumores.

El empleo de todos estos factores en la terapéutica constituye lo que LORENZ designa con el nombre de "Korrelations Radiologie".

PREPARADOS UTILIZADOS Y DOSIS.

Hemos empleado la mostaza nitrogenada HN2, de diferente procedencia: americana, inglesa y japonesa.

Estas mostazas son bien toleradas, no producen trastornos locales y pueden aplicarse durante varios días consecutivos. Es preciso vigilar la fórmula hemática y las plaquetas. La dosis empleada ha sido habitualmente de 0,2 mgr. por kilogramo de peso.

También hemos empleado el Nitrostán, mostaza nitrogenada HN3, tri-cloroetilamina en ampollas de 1 mgr. y de 5 mg. de sustancia activa. La dosis diaria es de 0,1 mg. por kilogramo de peso. El número de inyecciones que se ponen habitualmente es de tres o cuatro. Producen con facilidad irritación de carácter local.

El preparado IBYS, Clorhidrato de trietilamina lo empleamos a dosis de 0,1 mg. por kilogramo de peso. Es bastante tóxico, produce reacción local de endoflebitis y solamente aplicábamos de tres a cinco inyecciones, seguidas o con algunos días de distancia, según el estado del enfermo. Lo consideramos bastante tóxico, tanto experimentalmente (GIL y GIL y SÁNCHEZ) como en la clínica (GIL y GIL y HERNÁNDEZ).

La Nafticlorina (Wassermann) [di-cloroetil-Naftilamina] contiene 0,10 gr. de producto por tableta y puede darse dos a cuatro comprimidos diarios durante diez a quince días.

El TEM (Wassermann) no es irritante localmente. Administrado por vía oral no produce náuseas ni vómitos. Los preparados inyectables llevan 2 mg. por ampolla. Los comprimidos también tienen la misma cantidad. La dosis varía según la edad y el estado general del enfermo. Si se emplea por vía oral, la dosis aplicable es de 2 a 4 mg. al día, durante tres o cuatro días consecutivos y comprobando la fórmula hemática: la serie blanca y roja, la hemoglobina y las plaquetas. Si no existe linfopenia, puede hacerse un nuevo tratamiento más intenso que el anterior transcurrido un plazo de ocho a diez días. El comienzo del tratamiento con TEM o con otros radiomiméticos lo empleamos a la terminación del tratamiento con radioterapia si el enfermo ofrece un buen estado general o pasados quince días de la terminación del mismo.

TRATAMIENTO Y RESULTADOS OBTENIDOS.

Linfogranulomatosis maligna.

Los casos tratados en 1947-48 con el preparado IBYS (Clorhidrato de trietilamina) fueron

veintiséis. De ellos, la gran mayoría pertenecían al tercer estado evolutivo. La sumación de efectos fué manifiesta y especialmente notoria en los enfermos de I y de II grado. La acción tóxica del preparado y los efectos producidos en la totalidad del organismo por la liberación de radicales, llegaron a producir leucopenias de 600 leucocitos. La disminución del número de plaquetas fué también muy acusada. Un enfermo murió de hemorragia intestinal; otro murió con lesiones renales de linfogranuloma (GIL GAYARRE y ELECHIGUERRA) y la restauración de la mayoría de los enfermos fué muy dura.

Para más información sobre este aspecto véanse los trabajos de GIL Y GIL y HERNÁNDEZ, desde el punto de vista clínico, y GIL Y GIL y SÁNCHEZ, que tratan el problema experimentalmente. Con posterioridad, hemos tratado doce enfermos de Hodgkin con la mostaza HN2 de origen extranjero.

Los enfermos la soportan mejor, y para producir la esterilización de los paquetes ganglionares es preciso utilizar menos dosis de rayos que habitualmente empleando sólo radiación röntgen.

Un caso clínico ofrecía gran poder invasivo, presentando inicialmente diseminación generalizada del linfogranuloma, incluso en el esqueleto (esternón).

Este y otros casos dan idea de lo que se obtiene con el tratamiento combinado y de los peligros que puede encerrar el mismo. Hasta con 800 a 1.200 r. fraccionadamente y cinco-seis aplicaciones de HN2. Los casos tratados con Sanamicín y röntgenterapia ofrecen la misma sumación de efectos, si bien las supervivencias son, al parecer, de mayor duración que las obtenidas con las mostazas.

Las remisiones parecen también de mayor duración. Es un antibiótico producido por la Bayer. Lo hemos empleado hasta ahora en ocho enfermos. La aplicación por inyección del antibiótico produce la regresión de los ganglios con lentitud. Se acelera la desaparición de los mismos irradiando inicialmente y aplicando menor dosis de Sanamicín que las 25.000 gammas preconizadas para un tratamiento. Viene en ampollas de 200 gammas cada una. Las regresiones, incluso en los casos muy avanzados, son notorias por su mayor duración. Esta es una nueva prueba de la sumación de efectos.

Linfosarcomas, retículo-sarcomas y sarcomas en general (lobocelulares, de células grandes y pequeñas).

Casos tratados en conjunto: nueve. De esta manera:

Tres tratados con TEM.

Cuatro tratados con el Clorhidrato de Trietilamina (IBYS).

Dos tratados con el preparado HN3 (NITROSTAN).

Dos tratados con el preparado HN2 (americana, 1; japonesa, 1).

Los preparados, al parecer, más tóxicos, fueron el TEM y el Clorhidrato de trietilamina. Un enfermo tratado con TEM murió al mes y medio de terminar el tratamiento con bastante mal estado general antes de empezar.

Dos, tratados con el preparado IBYS, sucumieron antes de tres meses. La leucopenia observada en estos enfermos y la disminución de plaquetas fueron muy acusadas. Uno de ellos, tratado con rayos röntgen y HN2, lleva de supervivencia dos años y medio.

Existe evidente sumación de efectos sensibilizando inicialmente los tumores con radiación röntgen.

Los linfosarcomas desaparecen con rapidez y empleando poca dosis de radiación.

Cánceres del epitelio bronquial.

Número de casos tratados: veintiuno.

Eran la mayoría tumores extensos con metástasis hiliares y mediastínicas. Se descomponen así:

Tratados con rayos X y HN3: catorce casos; de éstos, cuatro fueron, además, tratados con P³².

Tratados con rayos X y HN2: dos casos.

Tratados con rayos X y TEM: seis casos. En un caso también recibió P³².

En un caso fué sorprendente el efecto del tratamiento. Además de la lesión pulmonar ofrecía abundantes siembras hepáticas, llegando a sospechar si el tumor fuera inicialmente del hígado. En este enfermo desaparecieron las grandes tumoraciones hepáticas en quince días y, asimismo, la sombra pulmonar en gran parte. El enfermo tenía ya siembras esternales. Fué dado de alta en buen estado general, sin embargo, falleció (ignoramos la causa) cuatro meses después.

Otro caso pertenece a una enferma operada tres años antes de Ca. de recto (porción ascendente). Llegamos a sospechar si la lesión pulmonar podría tratarse de una metástasis. El resultado puede apreciarse en las radiografías 3, 3-a y 73-b. La sombra desapareció cuatro semanas después del tratamiento. La enferma siguió en buen estado general durante catorce meses. Dos meses después sucedió de un proceso cerebral. En tres casos más la remisión de la sombra fué notable, llegando casi a desaparecer.

A. G. S. ♂ De cincuenta y nueve años, natural de Padajoz. Peso, 66.400 kg.

12 de junio de 1948.—Dolor en el vacío derecho y en fosa ilíaca. Deposiciones diarreicas y sanguinolentas.

9 de junio de 1948.—La exploración del colon muestra la existencia de una falla en la porción ascendente del colon. (Véase figs. 1 y 2). La exploración del tórax es normal.

Diciembre de 1950.—Extirpación de 12 cm. de colon ascendente. Marcha post-operatoria normal. La enferma está libre de síntomas hasta junio de 1950.

Junio-agosto de 1950.—Afonía intensa, tos seca fre-

cuente. Parálisis de la cuerda vocal izquierda, voz bitonal, dolor en el brazo y hombro izquierdos.

5 de octubre de 1950.—Estasis venoso muy acusado en el cuello y porción superior del tórax. Disfagia y dolor a la deglución a nivel del mango esternal (porción superior). Dolor esternal a la presión a nivel del mango

La investigación radiológica del colon indica que no existe alteración apreciable.

Diagnóstico.—¿Ca. de epitelio bronquial? ¿Metástasis bronquial del Ca. de colon?

Tratamiento.—En veintiún días la enferma recibe 3.000 r. tumor en la región apical.



Fig. 1.

(signo de Gil y Gil positivo). La imagen del tórax muestra una atelectasia del lóbulo superior izquierdo. (Véase figura 3).

La exploración con papilla de bario señala compresión del esófago a la entrada en el tórax por un grupo de ganglios paratraqueales aumentados de tamaño.



Fig. 2.

Aorta dilatada. Ganglios mediastínicos posteriores aumentados de volumen.

Investigación microscópica del esputo: Células neoplásicas. (Ver fig. 4).

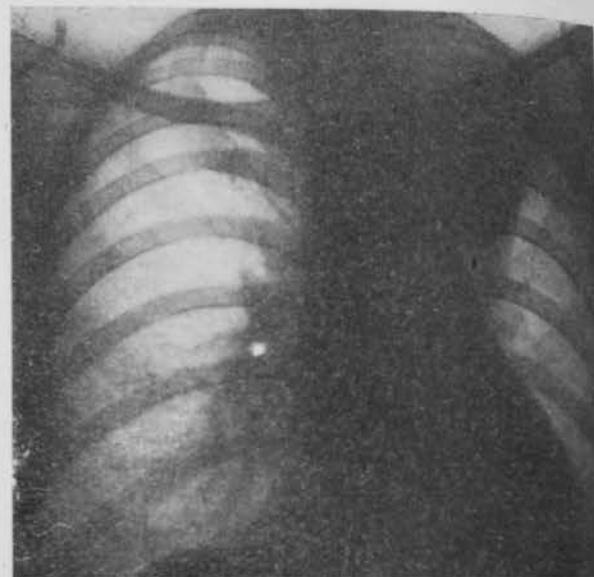


Fig. 3.—(10-X-1950).

A la terminación del tratamiento se le aplican tres inyecciones de mostaza nitrogenada HN2, con un total de 19,5 mgr.

Resultado.—La sombra pulmonar ha disminuido notablemente. (Ver fig. 5). Dos semanas más tarde no existe vestigio de tumor en la región apical (Véase fig. 6). La enferma quedó clínicamente curada. Catorce meses más tarde fallecía la enferma con fenómenos cerebrales de compresión y estasis papilar, posiblemente a consecuencia de una metástasis cerebral.

Los otros casos de Ca. de pulmón han ofrecido, al parecer, una supervivencia media superior a

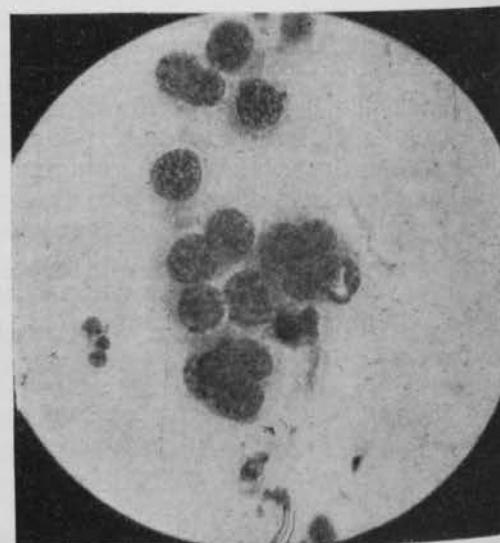


Fig. 4.—(11-X-1950).

la que habitualmente se obtiene con la radiación röntgen de 200 a 250 kV.

En otros enfermos, a causa del mal estado ge-

neral o por la extensión y generalización del proceso y a continuación de la administración de la radiación röntgen y del antimimético, hemos empleado también el P^{32} (6 a 10 mC) fraccionados en tomas de 2 a 3 mC. Los enfermos mejoran, e incluso las sombras pulmonares se clarifican.

Esto nos hace pensar en los efectos indirectos provocados por los radicales originados por el P^{32} y en la correlación biológica existente entre los efectos de la radiación y la curación de un tumor maligno, como ha puesto de relieve recientemente LORENZ.

De todos los casos, solamente uno ha tenido

había sido irradiada con dosis inferior a la habitual, ofrecía la desaparición completa de la metástasis. En la zona pulmonar no irradiada persistieron las siembras, si bien, al parecer, de menor tamaño.

Tumores de huesos y tumores conjuntivos.

KREBS preconiza la ingestión de yemas frescas de huevo asociadas a la radioterapia en el tratamiento de los tumores de los huesos.

Nosotros hemos asociado, además, el TEM o las mostazas. Constituye habitualmente nuestra

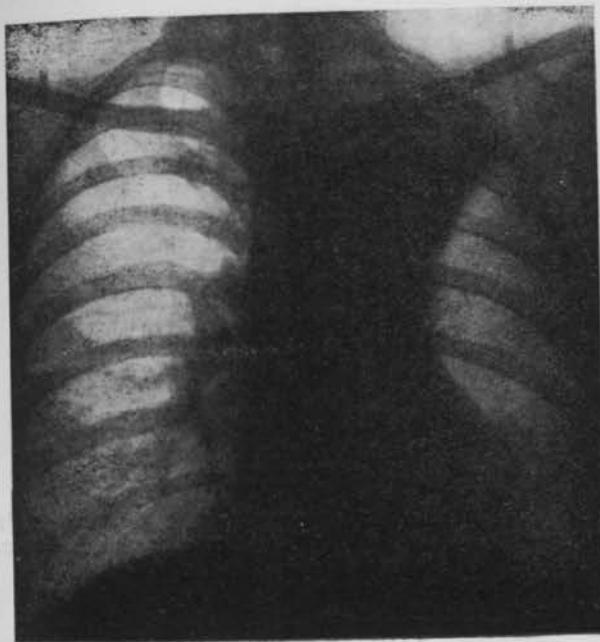


Fig. 5.—(20-X-1950).

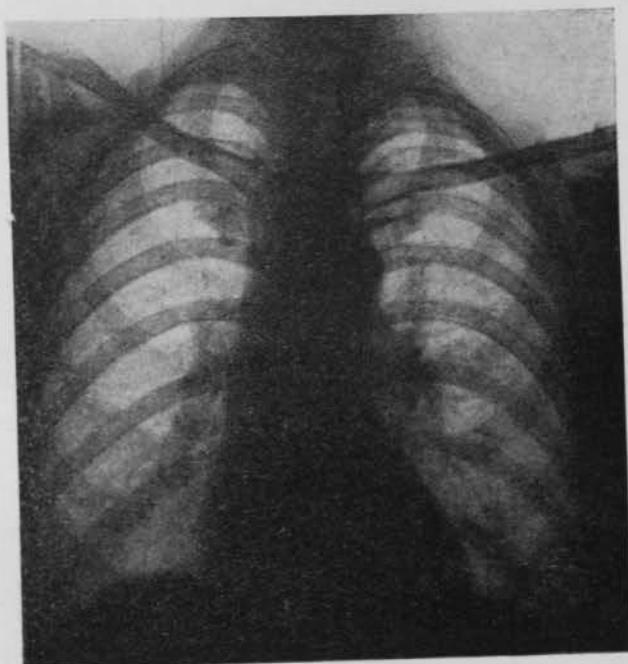


Fig. 6.—(17-XII-1950).

una supervivencia de veintidós meses, y la gran mayoría no pasaron de los catorce.

Dos enfermos con síndrome de Pancoast y con destrucción de la cabeza de la segunda y tercera costillas, recibieron tratamiento combinado. El dolor se mitigó pronto y en uno de los enfermos se redujo la sombra acusadamente.

Tumores de mama.

Número total de enfermos tratados: dieciséis.

De ellos, doce con siembras sólo en el esqueleto. Tres con siembras en pulmón y en el esqueleto. Uno con siembras en el pulmón, era un hombre.

Las siembras pulmonares ofrecieron signos de regresión más acusados que las esqueléticas, las cuales apenas se influenciaron. Los dolores radiculares (siembras en columna vertebral) cesan pronto.

El cáncer de mama en un hombre de cuarenta y ocho años, operado y recidivado e irradiado localmente, ofrecía siembras múltiples en ambos pulmones; fué tratado con terapia y TEM, haciéndole respirar O_2 dos horas antes del tratamiento röntgenterápico. La parte de pulmón que

técnica terapéutica en esta clase de tumores. Los resultados obtenidos son, en algunos casos, dignos de mención. En otros se observa una reparación ósea superior a la apreciada con el empleo único de la radioterapia.

Sobre este aspecto pensamos ocuparnos más adelante.

Un segundo caso de la misma naturaleza, aunque de mayor gravedad por el número de intervenciones quirúrgicas realizadas y por la malignidad del proceso, es un caso referente a una joven de veinte años con un sarcoma de hueso procedente de la degeneración de un tumor de células gigantes, tres veces operado y recidivado, constituyendo un gran tumor de la extremidad inferior del fémur, con metástasis inguinales, axilares y, más tarde, siembras del pulmón izquierdo. La metástasis inguinal y axilar izquierda eran mayores que un puño. La irradiación y el TEM han determinado la desaparición de las metástasis y restauración acusada del fémur. La enferma ha estado en buen estado general casi tres años. Estos casos pensamos publicarlos más adelante.

Pero no solamente en los tumores óseos (tumores de células gigantes con degeneración sar-

comatosa), sino en los tumores fibrosos, duros y radiorresistentes de las fascias aponeuróticas y tendinosas con acusada tendencia a la recidiva

inapreciable a los medios habituales de exploración y que ha tardado en manifestarse varios años después de la curación del tumor inicial.

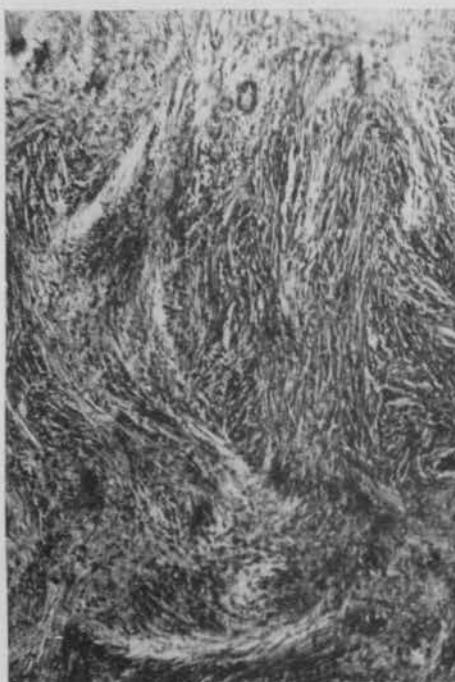


Fig. 7.—Sarcoma fasciculado.

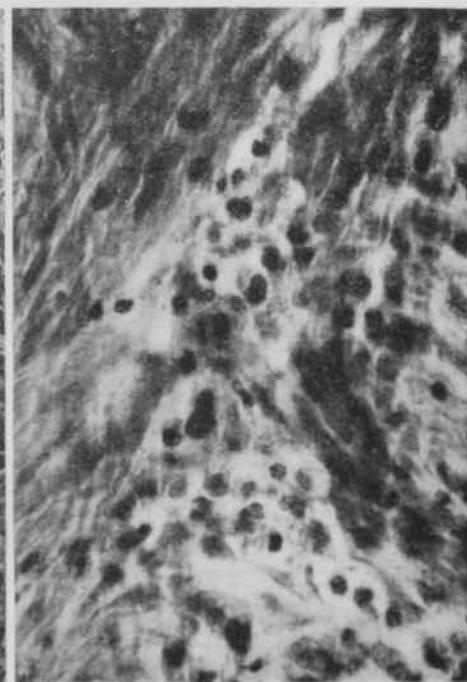


Fig. 8.—La misma imagen a mayor aumento.

local y a la malignización consecutiva a las reiteradas intervenciones se benefician de esta clase de tratamientos combinados. Como ejemplo demostrativo de este tipo de tumor operado y recidivado reiteradamente, vamos a exponer el siguiente enfermo en el que la lesión local fué

El caso es el siguiente:

J. F. C. De cincuenta y cuatro años, natural de Valencia. Peso, 56,600 kg. El padre murió de un carcinoma de esófago; la madre de hipertensión.

Desde 1948 nota un pequeño tumor en la parte superior de la pantorrilla derecha. Muy fumador.



Fig. 9.—Radioepidermitis después del tratamiento Rontgen-Ra simultáneamente.

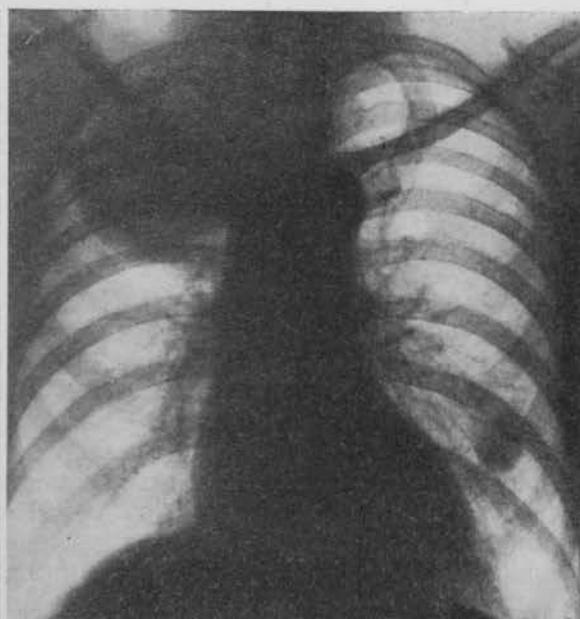


Fig. 10.—Metástasis pulmonares cuatro años después del tratamiento Rontgen-Ra y seis años después del comienzo del proceso.

curada por un tratamiento combinado röntgen-radium; sin embargo, antes de este tratamiento debería tener una siembra pulmonar metastásica

Marzo de 1949.—El tumor ha aumentado poco a poco, alcanzando ya el tamaño de un huevo de gallina. No es doloroso a la presión, es redondeado, alargado en sentido longitudinal, muy duro.

21 de marzo de 1949.—Se extirpa quirúrgicamente el tumor.

Diagnóstico histológico.—Fibroma.

Julio de 1949.—La herida operatoria cicatriza por primera intención. Tres meses después de la operación, esto es, en mayo, presenta una pequeña recidiva en el centro de la cicatriz. Esta ha aumentado de tamaño y aparece

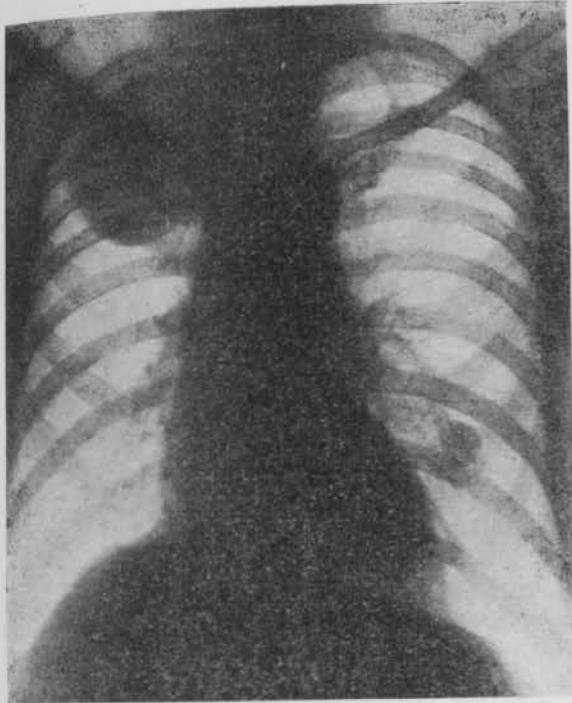


Fig. 11.

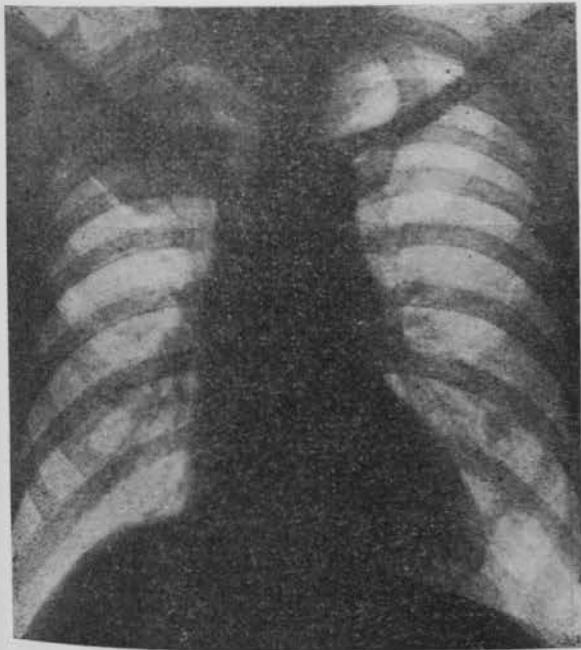


Fig. 12.—Límite inferior alcanzado por el tumor.

cen también algunos nódulos a todo lo largo de la cicatriz y en las proximidades de la misma. El tamaño de los mismos oscila entre 2-3 cm. de diámetro.

Septiembre de 1949.—Nueva extirpación de todos los nódulos existentes en la cicatriz y en sus proximidades. El estudio anatomo-patológico del tumor demuestra la existencia de una estructura constituida por células fusiformes de tipo fibroplástico, las cuales son muy anisomórficas. (Véase figs. 7 y 8). Gran actividad proliferativa y mitosis atípicas. Hemorragia a nivel del foco. No

existen vasos sanguíneos con estructura completa en el espesor del tumor.

Diagnóstico microscópico.—Sarcoma fasciculado..

El enfermo, después de realizada la cicatrización, es tratado con treinta y dos sesiones de röntgenterapia profunda. Desconocemos la dosis.

Febrero de 1950.—Nueva recidiva local a lo largo de

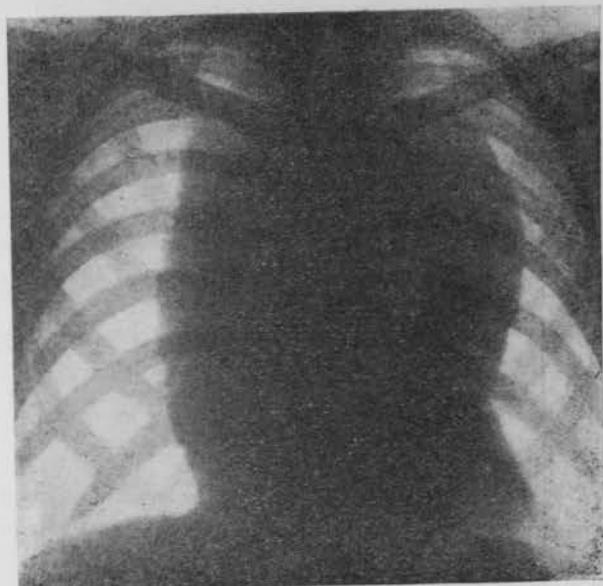


Fig. 13.



Fig. 14.

la cicatriz. La zona operatoria se encuentra depilada. Existe edema cutáneo duro.

Marzo de 1950.—Los nódulos recidivados han aumentado de tamaño. Algunos tienen 2 cm. de diámetro. Nueva operación.

Marzo de 1950.—El enfermo es nuevamente operado. El enfermo viene a nuestra consulta y es irradiado con röntgen y radium combinadamente. Dosis de röntgen 3.200 rontgenios. Dosis radium, 2.500. Intensa radio-epidermitis después del tratamiento. (Véase fig. 9).

La cicatrización de la radio-epidermitis fué muy larga, unas doce a quince semanas. El enfermo permanece sin recidiva local y completamente libre de síntomas durante cuatro años.

Marzo de 1954.—Desde hace algunos meses el enfer-

Tratamiento.—Radioterapia profunda y TEM.

Dosis aplicada.—2.700 rontgenios en el tumor de la región apical. 1.800 rontgenios en el tumor de la base del lóbulo inferior izquierdo. Inmediatamente después de acabado el tratamiento, el enfermo recibió cuatro inyec-

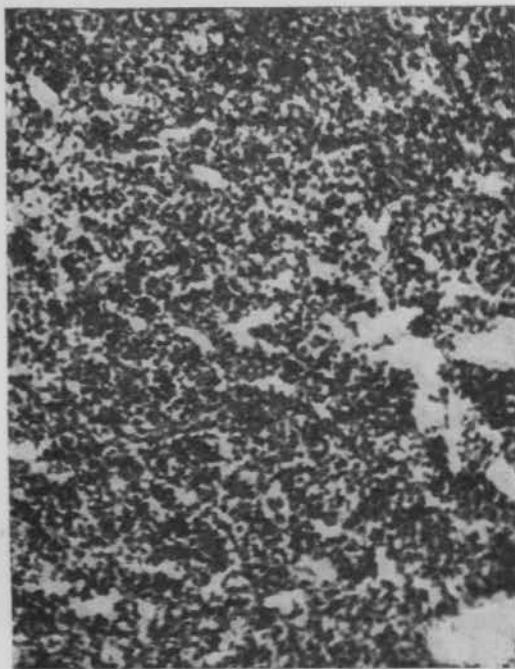


Fig. 15.—Carcinoma anaplásico.

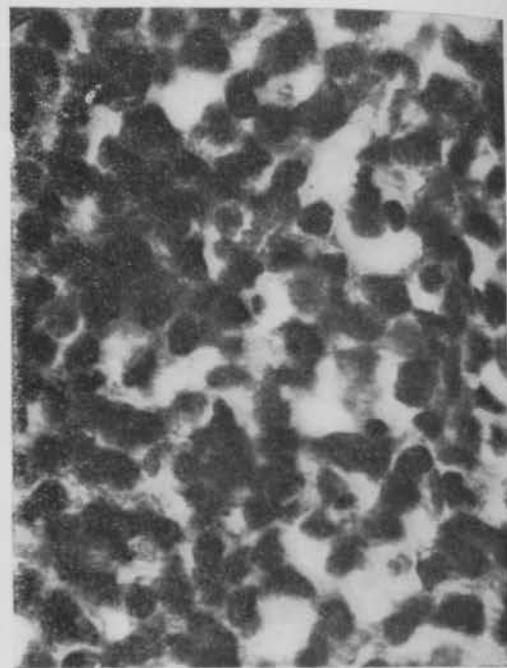


Fig. 16.—El mismo a mayor aumento.

mo se fatiga, tose con frecuencia, pero no tiene expectoración.

Radiografía del tórax.—Ofrece una sombra circunscrita, muy redonda, colocada en la porción apical del lóbulo superior derecho, de diámetro, aproximadamente, de 12 cm.

Una sombra más pequeña, de unos 3 cm. de diámetro, se encuentra en la parte media del lóbulo inferior izquierdo.

El tumor de la porción apical derecha se prolonga por la parte posterior hacia el mediastino. (Véase fig. 10).

Diagnóstico.—Metástasis pulmonares de un sarcoma fuso-celular, originario de fascia del triceps sural.

ciones de TEM. Dosis total, 20 mgr. La marcha que ha seguido el enfermo puede observarse en las figuras 11 y 12.

Junio de 1954.—El tumor seguía descendiendo, aunque muy poco. El enfermo continuó en buen estado general durante tres meses.

Septiembre de 1954.—A partir de esta época el tumor creció nuevamente y con gran rapidez, falleciendo el enfermo antes del año de haber recibido el último tratamiento combinado.

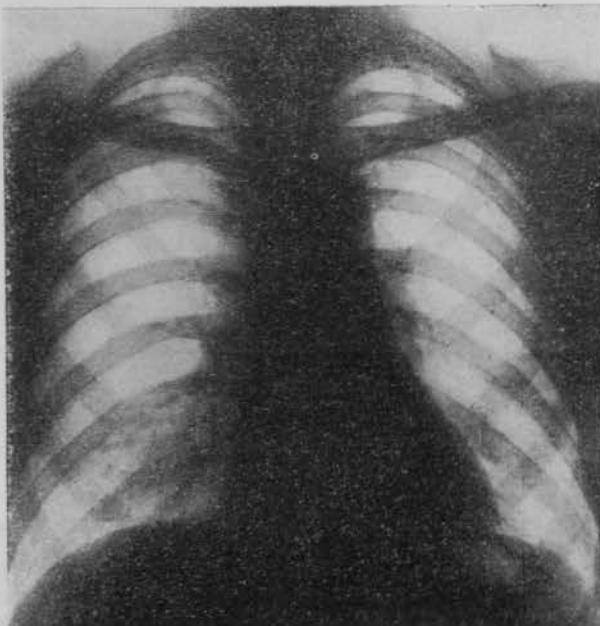


Fig. 17.



Fig. 18.

Por último, en un carcinoma de origen desconocido y que por la radiosensibilidad y ritmo de crecimiento del tumor podríamos asimilarlo a los disembriomas de Borak, ha proporcionado, asimismo, un resultado inmediato y tardío notable, teniendo en cuenta la escasa dosis de radiación röntgen aplicada en el espesor del tumor. Nuevamente se ponen de manifiesto los mecanismos indirectos de la radiación röntgen, de la asociación físico-quimioterápica o de ambos combinadamente.

El caso es el siguiente:

N. N. M. ♂ De treinta años. Peso, 75,100 kg.

Antecedentes.—Padres sanos, cinco hermanos vivos y también sanos. En julio de 1953 notó el enfermo un tumor en la terminación del mango esternal, en su unión con el cuello, empezando a crecer lentamente.

No existían trastornos locales, solamente ligero dolor a la presión. Fatiga y disnea de esfuerzo, dolor torácico al toser. Algunas veces tiene espuitos hemoptoicos.

20 de marzo de 1954. *Exploración clínica.*—Tumor grande, redondeado, ligeramente duro y que se extiende por la región inferior y anterior del cuello. Algunos pequeños ganglios en las proximidades. El tumor está adherido a los planos profundos, no se halla adherido a la piel.

Radiografía del tórax.—Sombra extensa de contornos redondeados, situada en la porción anterior del mediastino. El tumor alcanza las regiones hilares a ambos lados, y por detrás se extiende hasta el mediastino posterior. (Véase figs. 13 y 14).

Diagnóstico.—Tumor de mediastino.

Biopsia.—Extirpación de un ganglio.

Estudio anatomo-patológico.—Véase las figs. 15 y 16. La cápsula ganglionar está engrosada, pero conservada en toda su extensión. No existen restos de ganglio linfático, sino que todo él se halla sustituido por una masa neoplásica de tipo exclusivamente celular, con abundantes atipias y en donde apenas si existe estroma y sustancia intercelular. El gran polimorfismo celular existente, la gran riqueza de mitosis y formaciones carioplácticas anormales, nucleares, cromosómicas, etc.

27 de abril de 1954.—El enfermo recibió una dosis de 2,900 r. (dosis superficial) y de 1,300 r. en el espesor del tumor. Le fueron aplicadas cuatro inyecciones de TEM al terminar el tratamiento. Dosis total, 20 mgr.

Julio de 1954.—Aparece libre de síntomas, habiendo desaparecido la sombra mediastínica pulmonar. (Véase figuras 17 y 18).

Un año después, el enfermo estaba libre de síntomas.

CONCLUSIONES.

1.^a La radioterapia profunda asociada a la HN2 en el tratamiento de la linfogranulomatosis maligna (Hodgkin), produce efectos terapéuticos superiores a los que originarían las mismas dosis aplicadas separadamente.

2.^a Los efectos tóxicos de la mostaza nitrogenada HN3 asociada a la radioterapia en enfermos de Hodgkin son más acusados que empleando independientemente el agente citostático o los rayos X.

3.^a A los linfosarcomas, reticulosarcomas y sarcomas de los ganglios linfáticos son asimismo aplicables las anteriores consideraciones.

4.^a Las remisiones que se observan en los enfermos con procesos malignos del sistema linfóide y tratados asimiladamente son, al parecer, de mayor duración. Otro tanto ocurre con el em-

pleo de antibióticos de acción cistostática. Actinomycin G BAYER asociado a los rayos X.

5.^a En los cánceres de pulmón se obtienen efectos paliativos iniciales más acusados con el empleo combinado de los cistostáticos corrientes y los rayos X, o también con la asociación del P³². Parecen ser más sensibles los adenocarcinomas y los Ca. indiferenciados que los acusadamente queratoblásticos.

6.^a El TEM es más tóxico que la HN2 y menos que la HN3. Hemos obtenido resultados estimables en algunos tumores de los huesos (óseos, periostales y de fascias) y en algunas metástasis de los mismos empleando, además, la alimentación con yema de huevo cruda como preconiza KREBS.

7.^a Creemos de utilidad el empleo simultáneo de esta clase de tratamiento. Es posible que la tensión del O₂ a nivel del tumor, habitualmente disminuida con relación a los tejidos normales, pueda incrementarse con el nuevo aporte de O₂. La radiosensibilidad de las células y, por tanto, el efecto biológico de las radiaciones ionizantes, sería más ostensible.

RESUMEN.

Las radiaciones, convenientemente asociadas a los agentes radiomiméticos, parecen despertar en el organismo ciertos mecanismos metabólicos y neuro-vegetativos que influyen favorablemente en la terapia de los tumores malignos.

El hallazgo de drogas dotadas de mayor especificidad y con menor toxicidad, ha de contribuir a mejorar los resultados que actualmente obtenemos en el tratamiento del cáncer y tumores malignos en general.

BIBLIOGRAFIA

- ALEXANDER, O.—Adv. in Cancer Res., 2, 1; 1954.
 ALEXANDER, O.—Nature, 169, 226; 1952.
 ALTMANN.—Grundlagen u. Praxis Chem. Tumorbehandl. Springer 1954 (II Symp.).
 BACQ.—Travaux récents sur toxiques de guerre. Ed. Desoer, Liege. Masson, Paris, 1947.
 BOYLAND.—Brit. J. Pharmac. Chem., 1, 246; 1946. Liege. Masson, Paris, 1947.
 BOYLAND, E.—Endeavour, 11, 42, 87; 1952.
 BURCHENAL y RILEY.—Cancer Research, 9, 553; 1949.
 BUTLER y SMITH.—Nature, 165, 714; 1950.
 BUU HOI.—Bull. Soc. Chem. Biol., 27, 4; 1945.
 CASPARI.—Zeitsch. f. Krebsforsch, 19, 74; 1922.
 CRAMER y DRATMANN.—Cancer Research, 8, 1, 1948.
 CRAMER, H.—Strahlentherapie, 82, 379; 1950.
 CURSCHMANN y GAUPP.—Münch. Med. Wschr., 2, 049; 1905.
 DUSTIN.—Nature, 159, 794; 1947.
 EHRLICH.—Arb. d. Kgl. Inst. exp. Ther. Frankfurt. M. 1906.
 EWING.—Amer. J. Roentgen. Rad. Ther., 15, 93; 1926.
 GIL y GIL y GÓMEZ.—Radiológica-Cancerológica, 4, 273; 1949.
 GIL y GIL y HERNÁNDEZ.—Radiológica-Cancerológica, 4, 299; 1949.
 GILMAN y PHILIPS.—Scienze, 103, 409; 1946.
 GOLDACRE, LOVEY y ROSS.—Nature, 163, 667; 1949.
 GOODMAN, WINTROBE, DEMESHEK y GOODMAN.—Journ. Am. Ass., 132, 1, 926; 1946.
 GRUNDAMANN.—Zeitsch. f. Exp. Med., 118, 489; 1952.
 132, 1, 926; 1946.
 HADDOCK, KOHN y ROSS.—Nature, 162, 824; 1948.
 HEILMEYER.—Grundlagen u. Praxis Chem. Tumorbehandl. Springer 1954 (II Symp.).
 HOLTHUSEN.—Strahlentherapie, 18, 241; 1924.
 JACOBSON, SPURR, GUZMÁN, BARRON y SMIDT.—Journ. Am. Med. Ass., 132, 263; 1946.
 KARNOVSKY, etc.—Cancer Research, 8, 1; 1948.
 KOLLER y CASARINI.—Brit. J. Cancer, 6, 173; 1952.
 AUERBACH y ROBSON, J.—Nature, 154, 81; 1944.
 MÜLLER.—Grundlagen u. Praxis Chem. Tumorbehandl. Springer 1954 (II Symp.).
 PHILIPS.—Journ. Pharmac. Exp. Ther., 99, 281; 1950.
 RHOADS.—Journ. Am. Med. Ass., 131, 65; 1946.

SUMMARY

Radiation, conveniently associated with radiomimetic agents, seems to arouse certain metabolic and neuro-vegetative mechanisms in the body that influence favourably the therapy of malignant tumours.

The finding of drugs of greater specificity and lower toxicity should contribute to an improvement in the results attained at present in the treatment of cancer and malignant tumours in general.

ZUSAMMENFASSUNG

Die zweckmässige Verbindung von Bestrahlungen und radiomimetischen Mitteln scheint im Körper gewisse metabolische und neuro-vegetative Mechanismen zu erwecken, die in der Behandlung von bösartigen Geschwülsten einen günstigen Einfluss entfalten.

In der Behandlung des Krebses und der bösartigen Tumore im allgemeinen, sind bessere Ergebnisse als die gegenwärtigen zu erwarten, sobald man Arzneien mit ausgeprägterer Spezifität und geringerer Toxizität gefunden hat.

RÉSUMÉ

Les radiations dûment associées aux agents radiomimétiques, semblent éveiller sur l'organisme certains mécanismes métaboliques et neurovégétatifs qui influent favorablement sur la thérapie des tumeurs malignes.

La découverte de drogues dotées d'une plus grande spécificité et une moindre toxicité doit contribuer à améliorer les résultats que nous obtenons actuellement sur le traitement du cancer et des tumeurs malignes en général.

RESULTADOS CLÍNICOS OBTENIDOS CON UN NUEVO ANTIHISTAMÍNICO DE SÍNTESIS: EL TARTRATO DE METIL-AMINO-FENIL-TENIL-PIPERIDINA (SANDOSTEN)

J. M. TORRES-ACERO FERNÁNDEZ.

Ex Profesor Adjunto de Farmacología de la Facultad de Medicina de Madrid.

Servicio de Medicina General y Nutrición del Hospital Central de la Cruz Roja.
Director: Prof. Dr. BLANCO-SOLER.

Los antihistamínicos de síntesis que actualmente se conocen y son empleados en clínica son numerosos; sin embargo, de entre todos ellos no podemos decir que haya uno que posea, junto a una gran eficacia, una falta absoluta de efectos secundarios.

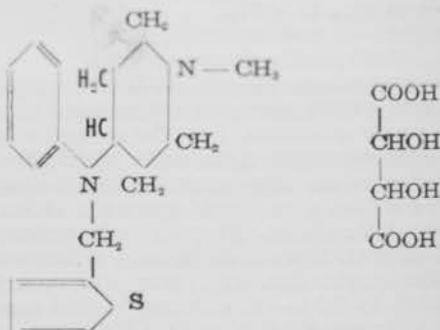
No obstante, en el tratamiento de las afecciones alérgicas, la medicación sintomática realizada con el empleo de las sustancias antihistamínicas constituye, en ausencia o como complemento de la terapéutica desensibilizante específica, un apartado de gran interés.

Presentamos en este trabajo los resultados clínicos obtenidos en diversas afecciones alérgicas con el empleo de un nuevo antihistamínico, el tartrato de metil-amino-fenil-tenil-piperidina (Sandosten *), solo o asociado con una sal de calcio (Sandosten-Calcio *).

En una primera comunicación¹ leída en el IV Congreso Nacional de Alergia (Barcelona, Octubre 1956), resumimos los resultados observados en los cuarenta y ocho primeros enfermos tratados con esta medicación; a continuación exponemos nuestra experiencia personal en un total de sesenta casos que constituyen nuestra casuística hasta el presente.

QUÍMICA.

El Sandosten es el 1-metil-4-amino-N'-fenil-N-(2'-tenil)-piperidina en forma de tartrato, que tiene la siguiente estructura:



Reúne, pues, en su constitución química, grupos funcionales que ya existían en otros antihistamínicos: el piperidínico metilado, el tenílico y el fenílico. La distancia entre ambos N aumenta en relación con otros antihistamínicos de síntesis, y a pesar de ello su efecto antihistamínico aumenta y no decrece como podía esperarse.

Ateniéndonos a su estructura química hemos clasificado el Sandosten dentro del numeroso grupo de antihistamínicos de constitución etilendiamínica, subgrupo de derivados piperidin-etilamínicos².

FARMACOLOGÍA.

Ha sido estudiado por ROTHLIN y CERLETTI³ farmacológicamente, comprobando que posee una intensa acción antihistamínica, siendo, además, antiacetilcolinico y anestésico local. Posee muy débil toxicidad y la asociación con calcio (glucono-galacto-gluconato cálcico) aumenta la actividad antiexudativa e impermeabilizante del

* Agradecemos a los laboratorios SANDOZ las muestras puestas a nuestra disposición para realizar estos ensayos.