

86. GEHER.—Klin. Wschr., 48, 51, 735, 1943.  
 87. MARFORI, STEFANINI y BRAMANTE.—Amer. J. Med. Sci., 213, 1947.  
 88. VANNOTTI.—En el Tratado de Medicina Interna de BERGMANN-STAEHELIN, 6, 179. Labor, 1949.  
 89. RAFSKY y NEWMAN.—Amer. J. Digest. Dis., 9, 43, 1942.  
 90. GYORGY y GOLDBLATT.—J. Exp. Med., 72, 1, 1940.  
 91. BEST y HUNTSMAN.—J. Physiol., 76, 105, 1932.  
 92. BEST, CHANNON y RIDOUT.—J. Physiol., 81, 469, 1934.  
 93. BEST y CHANNON.—Biochem. J., 29, 261, 1935.  
 94. GRIFFITH y WADE.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 41, 333, 1939; J. Biol. Chem., 131, 567, 1939; 132, 627, 1940.  
 95. JUKES.—J. Biol. Chem., 134, 789, 1940.  
 96. CHAIKOFF y cols.—J. Biol. Chem., 126, 493, 1938; 133, 651, 1940.  
 97. FISHMAN y ARTOM.—J. Biol. Chem., 154, 109, 1942.  
 98. PATTERSON y MAC HENRY.—Phys. Rev., 24, 128, 1944.  
 99. RIDOUT, PATTERSON, LUCAS y BEST.—Biochem. J., 40, 368, 494, 1946.  
 100. TUCKER y ECKSTEIN.—J. Biol. Chem., 121, 479, 1937.  
 101. DU VIGNEAUD.—Harvey Lect., 38, 39, 1942.  
 102. KELLER, RACHELE y DU VIGNEAUD.—J. Biol. Chem., 177, 1949.  
 103. JACOBI, BAUMANN y MEEK.—J. Biol. Chem., 138, 571, 1941.  
 104. STETTEN.—J. Biol. Chem., 140, 143, 1941.  
 105. CASTRO MENDOZA, JIMÉNEZ DÍAZ y DEL RÍO.—Rev. Clin. Esp., 28, 295, 1948.  
 106. BORSOOK y DUBNOFF.—J. Biol. Chem., 134, 1934.  
 107. JIMÉNEZ DÍAZ.—Patología Médica, 6, 117, 183. Científico-Médica, 1948.  
 108. MCARTHUR, LUCAS y BEST.—Biochem. J., 41, 612, 1948.  
 109. MORELLI y AMBROSIO.—Arch. Soc. Biol., 24, 351, 1938.  
 110. THADDEA y SCHARSACH.—Biochem. Z., 305, 109, 1940.  
 111. CRAFTREE y TRIJOKUS.—Biochem. J., 40, 465, 1946.  
 112. RUSSELL y CALAWAY.—Arch. Pathol., 35, 546, 1943.  
 113. DAY, LANSTON y SHUKERS.—J. Nutrit., 9, 637, 1935.  
 114. SNELL y PETERSON.—J. Bacteriol., 39, 273, 1940.  
 115. ANGIER.—Science, 192, 227, 1945.  
 116. DARBY y JONES.—Science, 103, 108, 1946.  
 117. SPIES.—Journ. Am. Med. Ass., 130, 474, 1946.  
 118. TSCHESCHE y WOLF.—Z. Physiol. Chem., 244, 1, 1936.  
 119. NORRIS y SIMMONDS.—J. Biol. Chem., 140, 679, 1941.  
 120. TOTTER y DAY.—J. Biol. Chem., 147, 257, 1943.  
 121. NORRIS y MAJNARICH.—Amer. J. Physiol., 152, 175, 1948.  
 122. STOKSTAD, PAGE, PIERCE, FRANKLIN, JUKES, HEINLE, EPSTEIN y WELCH.—J. Lab. Clin. Med., 33, 860, 1948.  
 123. SHIVE, RAVEL y HARDING.—J. Biol. Chem., 176, 991, 1948.  
 124. LILLIE, DENTON y BIRD.—J. Biol. Chem., 176, 1477, 1948.  
 125. SHORE.—Science, 107, 397, 1948.  
 126. RICKES, BRINK, KONLUSZY, WOOD y EOLKERS.—Science, 107, 396, 1948.  
 127. LESTER SMITH.—Nature, 161, 638, 1948.  
 128. NORRIS y MAJNARICH.—Science, 109, 32, 1949.  
 129. JARROLD y VILTER.—J. Clin. Invest., 27, 542, 1948.  
 130. MARAÑÓN.—Vida e Historia, 5.ª edición. Espasa-Calpe, pág. 53, 1948.  
 131. RAMÓN y CAJAL.—Reglas y Consejos sobre Investigaciones Científicas. 8.ª edición. Beltrán, Madrid, página 41, 1940.  
 132. JIMÉNEZ DÍAZ.—Patología Médica. IV. Última lección. Científico-Médica, 1949.  
 133. ASCHKENASY y MIGNOT.—C. R. Soc. Biol., 140, 261, 1946.  
 134. VIVANCO y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 15, 101, 1944.  
 135. JIMÉNEZ DÍAZ, VIVANCO y MORALES.—Rev. Clin. Esp., 15, 197, 1944.  
 136. ACUÑA LAGOS.—Rev. Esp. Fisiol., 5, 47, 1949.  
 137. ACUÑA LAGOS.—Rev. Esp. Fisiol., 5, 135, 1949.

## ORIGINALS

### EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE DISREACCION CON LAS MOSTAZAS NITROGENADAS: FUNDAMENTOS Y RESULTADOS

#### I.—Tratamiento de la artritis reumatoide.

C. JIMÉNEZ DÍAZ, A. MERCHANTE, J. PERIANES, E. LÓPEZ GARCÍA y J. PUIG LEAL

Clinicas Médicas de la Facultad de Medicina y del Hospital Provincial de Madrid.

La etiología y naturaleza de ese conjunto de enfermedades que se reúnen en un grupo al que llamamos "artritis reumatoide" ha sido uno de los problemas más intrigantes y oscuros dentro de la patología. En primer término desconocemos hasta qué punto se trata de una o más bien de diversas enfermedades desde el punto de vista etiológico, y se ignora asimismo cuál puede ser esta etiología, si primariamente infecciosa sobre una base reaccional constitucional, si esta peculiaridad de reacción de los tejidos no es constitucional sino por lo menos a veces adquirida, o si no es en realidad tal enfermedad infecciosa, sino primariamente metabólica. Muchos de sus caracteres, histología inflamatoria, evolución febril con modificaciones en la fórmula sanguínea y velocidad de sedimentación como acostumbran a verse en los procesos infecciosos, constituyen el apoyo de una etiología infecciosa, pero las peculiarida-

des de esta reacción inflamatoria, la negatividad de todas las pesquisas para demostrar un agente específico, y otros factores, hacen pensar que cualquiera que sea el papel que la infección juegue en su producción, de todos modos lo esencial en su patología es la individualidad de reacción del organismo, que podemos llamar "modalidad reumática", la cual establece muchos puntos de contacto con la enfermedad reumática o reumatismo cardio-articular en el sentido más estricto. Sabemos que existe esa "reacción reumática", pero se nos escapa su mecanismo, y se sabe la similaridad de ese tipo de reacción en enfermedades aparentemente distintas, que ha motivado doctrinas diversas en el curso del tiempo, como ocurre siempre que nuestra ignorancia sobre la índole de las cosas queda al descubierto. Sucesivamente los términos del "artritismo", "alergia" y actualmente enfermedades de adaptación al sobrestímulo (SELYE<sup>1, 2</sup>) o "enfermedades del colágeno" (BAEHR, KLEMPERER y cols.<sup>3, 4</sup>, etc.) han sido empleados. Las relaciones entre la enfermedad reumática, la artritis reumatoide, las retotelirosis reumatoideas, la dermatomiositis, el lupus eritematoso diseminado, la esclerodermia, la peri o panarteritis nudosa, el asma, la trombangitis de Buerger, etc. quedan así englobadas en un solo término común.

Una de las consecuencias del gran avance en el siglo pasado sobre la etiología de las enfermedades ha sido la aplicación del criterio etiológico en la nosotaxia; las clasificaciones anteriores, por razón puramente clínica o anatomo-

clínica, han persistido solamente, en tanto que la etiología permanecía oscura y las diversidades de los aspectos clínicos de una misma enfermedad, en el sentido etiológico, consideradas como "formas clínicas". El criterio etiológico tiene una evidente ventaja en el sentido de la terapéutica y la prevención de las enfermedades, pero es evidente que no basta; de un lado, porque nuestro conocimiento de la etiología se limita aún a una parte de las enfermedades, y por otra, porque enfermedades de igual etiología son diferentes en sus consecuencias (por ejemplo, el Addison y la tuberculosis pulmonar), y en cambio enfermedades que pueden ser distintas, etiológica y anatomo-patológicamente, sin embargo pueden tener algo de común que sea la modalidad especial de reacción del organismo, y ser éste el factor fundamental en la patogénesis. Donde la terapéutica puede fracasar sobre la etiología o la lesión de órgano, puede tener horizontes y realidades sobre la disreacción orgánica. Una realidad venía siendo lo que ha podido conseguirse, verbigracia en el tratamiento del asma y otras enfermedades alérgicas, y una realidad con horizontes amplios se ha revelado desde el descubrimiento por HENCH, KENDALL, SLOCUMB y POLLEY<sup>5,6</sup> del efecto de la cortisona o compuesto E en el tratamiento de los reumatismos, que ulteriormente se ha ido extendiendo a otras enfermedades.

Hace unos años hemos llamado la atención sobre la increíble reversibilidad de algunas enfermedades crónicas, principalmente el asma<sup>7</sup>; sorprende ver cómo la provocación de fiebre puede hacer desaparecer todo el cuadro asmático grave, a veces llevado durante muchos años con violenta intensidad, cuando uno piensa que existen ya lesiones definitivas e irreversibles, que vuelven cuando la fiebre cesa. Asimismo, de acción más duradera, hemos señalado el efecto de una nefropatía, una ictericia, el estado hipotiroideo y en ocasiones el embarazo, suprimiendo las más graves, y al parecer más definitivas situaciones. Esta reversibilidad indica la importancia que la "disreacción" tiene en la persistencia de la enfermedad, y hasta qué punto estábamos equivocados cuando pensábamos que se trataba de cuadros definitivos e irremediables. Lo mismo ocurre, sin duda, con los cuadros reumatoideos; HENCH<sup>8</sup> insistió en factores que pueden hacer reversible en parte y de modo temporal el cuadro de la artritis reumatoide, principalmente la ictericia, el embarazo, la anestesia quirúrgica, etc., utilizando el concepto de la "reversibilidad potencial" de la artritis reumatoide, como nosotros hemos empleado el mismo concepto para el caso del asma; estas observaciones de HENCH reiteradas en la experiencia de otros clínicos (PICKERING<sup>9</sup>, ARCHER<sup>10</sup>, nosotros, etc.), demuestran el papel esencial de la "disreacción" y por ser las mismas circunstancias las que influyen en procesos tan distintos como el reumatismo o el asma, confirman que hay cosas esen-

ciales comunes en la "disreacción" que caracte-  
riza a cada una de estas enfermedades.

El descubrimiento de la acción de la cortisona (E), y en seguido del efecto similar de la hormona adrenocorticotrófica de la hipófisis (Acth.)<sup>5</sup> por HENCH y cols. han dado una base objetiva al concepto a la par que han abierto un nuevo camino en la terapéutica de un conjunto de enfermedades que bajo este aspecto podemos llamar de "disreacción", para mantenernos dentro de los límites prudentes que nos permiten el nivel de los conocimientos actuales. Los brillantes resultados obtenidos con estas hormonas han sido unánimemente confirmados por los autores que han podido disponer de ellos para hacer experiencia personal (BOLAND y HEADLEY<sup>11</sup>, THORN y cols.<sup>12</sup>, MARKSON<sup>13</sup>, LUFT, SJOGREN y LI<sup>14</sup>, MACH y cols.<sup>15</sup>, FREYBERG<sup>16</sup>, SPIES y STONE<sup>17</sup>, DRESNER y colaboradores<sup>18</sup>, etc.), y poco a poco se han ido añadiendo otros procesos a la lista de los influenciables por esta terapéutica: el reumatismo cardio-articular, la carditis reumática (HENCH y cols.<sup>5 bis</sup>, MASSELL, WARREN y colaboradores<sup>19</sup>); la gota (THORN y cols.<sup>20</sup>, MARGOLIS y CAPLAN<sup>21</sup>, HELLMEN<sup>22</sup>, ROBINSON y colaboradores<sup>23</sup>, WOLFSON y cols.<sup>24</sup>); el asma (THORN y cols.<sup>25</sup>, ROSE<sup>26</sup>, BORDLEY y cols.<sup>27</sup>, ELKINTON y cols.<sup>28</sup>, HARVIER y cols.<sup>29</sup>, DE GENNES<sup>30</sup>) y otras varias enfermedades (psoriasis, dermatitis, urticaria, periarteritis, colitis ulcerosa, ictericia hemolítica, etc.), entre las cuales la mayor parte corresponden a las incluidas dentro de las enfermedades "alérgicas" (asma, urticaria, coriza espástico, dermatitis, en parte la gota, colitis ulcerosa, lupus) o del colágeno (como los reumatismos, esclerodermia, lupus diseminado, dermatomiositis, ciertas nefropatías, etc.), en cuya génesis la acción de la hipersensibilidad frente a albúminas extrañas o drogas ha parecido también evidente (RICH y GREGORY<sup>31</sup>).

Si se conociera el mecanismo de acción de esta terapéutica modificante de la "disreacción", podríamos adentrarnos más en el conocimiento de la esencia de ésta. Muchos de tales procesos han podido ser determinados en los estudios de SELYE por la acción de sobrestímulos (stress) de diferentes tipos, y sin embargo las alteraciones orgánicas irrogadas en este proceso de adaptación a la situación de aprieto son en esencia comunes, integrando la reacción de alarma que puede abocar a lesiones orgánicas similares a las espontáneas del hombre, comprendidas en esos grupos. Según la concepción de SELYE<sup>1,2</sup>, la reacción se realiza por el sistema hipófiso-suprarrenal, que es estimulado a través del hipotálamo y los centros vegetativos por el estímulo, no se sabe si por vía nerviosa o por la liberación local de algo que va a los centros; en todo caso la excitación llegada al lóbulo anterior de la hipófisis produce la liberación aquí de ciertas de las hormonas prehipofisarias mientras otras se producen menos; las estimuladas serían la Acth., que sería

esencialmente excitante en la corteza suprarrenal de la producción de gluco-corticoides, y otra supuesta X que estimularía la de los mineralo-corticoides, siendo inhibidas, por no jugar similar papel en la defensa, las gonado, somato y tireotrófica. La sobreproducción de hormonas glucocorticales (la cortisona o E, la F) estimula la neoglucogenia, la linfolisis, la reacción fagocitaria del sistema retículo-endoacial, así como se modificaría la reacción de los tejidos en el sentido anti-histamínico y de inhibición de la proliferación fibrosa, reacción granulomatosa y necrosis fibrinoide, enfermedad del colágeno. Si predomina la producción de cortico-mineraloides, el efecto es inverso, se tiende a la retención de agua y sales, se activa la producción de sustancias presoras renales, disminuyéndose en cambio su destrucción y se producen así reacciones del colágeno, hipertensión, periarteritis nudosa, etc. En lo referente directamente al problema de la artritis, SELYE<sup>32</sup> ha estudiado la artritis experimental por formalina en la rata, cuya producción sería facilitada por la Doca, como sustancia de acción similar a la de los mineralo-corticoides naturales, y también según ha señalado porteriormente por la desoxicortisona<sup>33</sup> que sería la hormona natural, y en cambio es inhibida por la cortisona; si en experiencias anteriores había visto el mismo efecto de extractos hipofisarios es porque éstos no eran puramente portadores de la Acth., sino también de esa X que excita los mineraloides, y la dificultad para provocar artritis con Doca en los animales con suprarrenales se explicaría por la reacción antagonista gluco-corticoide.

La hipótesis, llena de interés y apoyada en algunas de sus partes por hallazgos experimentales, contiene sin embargo muchos eslabones puramente teóricos e indemostrados. No se comprende cuál es la causa de que la reacción se efectúe unas veces con producción de gluco y otras de mineralocorticoides; tampoco es seguro el antagonismo de ambos grupos de hormonas; CORCORAN y PAGE<sup>34</sup> han negado que la hipertensión por Acth. se deba a la producción de mineraloides; BROWNLEE<sup>35</sup>, contra lo señalado por SELYE, ha visto producirse la artritis por Doca en animales que tienen sus suprarrenales y no en aquellos en que han sido extirpadas, y en clínica hemos visto coincidir con el cuadro del Cushing, asma, poliartritis e hipertensión maligna. No deseamos hacer en este momento la crítica de la tesis de SELYE, llena de hechos nuevos y horizontes futuros, que evidentemente tendrá que ser reexaminada en muchas de sus partes. El tratamiento con Acth. produce fenómenos que recuerdan el basofilismo hipofisario (SPRAGUE y cols.<sup>36</sup>, etc.) y sin embargo el cuadro pluriarticular retorna. Creemos que una cosa es que la disreacción alérgica o reumática pueda modificarse con las hormonas E y Acth. y otra es suponer que las glándulas en cuestión sean primariamente responsables de esta reacción (v. THORN y cols.<sup>37</sup>,<sup>38</sup>,

BOLAND<sup>38</sup>). Tampoco pueden interpretarse los resultados de tratamiento con estas hormonas en favor del papel patogenético de un posible trastorno en el metabolismo de los esteroides como el señalado por SOMMerville, MARRIAN, DUTHIE y SINCLAIR<sup>39</sup> de sobretransformación de la progesterona en pregnanediol.

La acción de estas hormonas puede explicarse, aunque no haya insuficiencia primaria en las glándulas productoras, en virtud de su intervención normal en la reacción defensiva, pensando que acaso la reacción espontánea no sea suficiente, no por afectación primaria de ellas, sino por la naturaleza misma o la intensidad de la acción causal. Los trabajos de DOUGERTHY, WHITE y cols. han abierto nuevos horizontes también en estos problemas, demostrando de manera directa el aumento de los anticuerpos circulantes por la inyección de la Acth.<sup>40</sup>, el aumento de fagocitos en el tejido linfoide y la reacción mesenquimal<sup>41</sup>, el aumento de gamma-globulina simultáneo con la linfolisis<sup>42</sup>, etc. La Acth. y la E producen una serie de efectos sobre la citología en la sangre y órganos hemopoyéticos bien estudiada en los últimos años: linfolisis y linfopenia en la sangre circulante (HILL y cols.<sup>43</sup>, THORN y cols.<sup>44</sup>, DOUGERTHY y WHITE<sup>45</sup>,<sup>46</sup>, HECHTER<sup>46</sup>, con cierto paralelismo con el aumento de eliminación de esteroides y el descenso de los eosinófilos<sup>43</sup>); en efecto, se produce este descenso de los eosinófilos (ROCHE, THORN y cols.<sup>47</sup>,<sup>48</sup>, etc.) que ha podido ser la base para el examen funcional de las suprarrenales, según la reacción postinyección de Acth. o de adrenalina. Otros autores han negado el aumento de anticuerpos circulantes por la Acth. señalado por DOUGERTHY y WHITE (HERBERT y DE VRIES<sup>48</sup>, EISEN y cols.<sup>49</sup>).

Sea de uno u otro modo la realidad es el efecto extraordinario, aunque sea efímero de la E y la Acth. en el curso de la artritis reumatoide y las restantes enfermedades del grupo antes mencionadas. Una dificultad para su generalización ha sido la dificultad para obtenerlas en cantidades suficientes, aparte de los peligros que se han ido conociendo, de su aplicación (SPRAGUE y cols.<sup>36</sup>, ELKINTON y cols.<sup>28</sup>, HOEFER y GLASER<sup>50</sup>), etc. De aquí que otros métodos se hayan preconizado con la esperanza de poder obtener lo mismo, por ejemplo, el tratamiento con Doca y ácido ascórbico (LEWIN y WASSEN<sup>51</sup>, LE VAY y LOXTON<sup>52</sup>), con el cual nosotros en unos 50 enfermos tratados no hemos visto ningún resultado convincente, como tampoco otros (KERSLEY y cols.<sup>53</sup>, BYWATERS y colaboradores<sup>54</sup>, CURRIE y WILL<sup>55</sup>), con Doca y azul de metileno (HALLBERG<sup>56</sup>) con otros esteroides (KERSLEY y cols.<sup>53b</sup>) pregnenolona (FREEMAN y cols.<sup>57</sup>, STORCK y McCCLURE<sup>58</sup>), etcétera.

He aquí porqué nosotros hemos emprendido el tratamiento de los mismos estados con la mostaza nitrogenada, partiendo como base de algunos de los efectos de estas sustancias, que tienen un evidente parecido con los producidos

por aquellas hormonas y con los fenómenos señalados por SEYLE en la reacción de alarma. En una serie de estudios, y experiencia hecha en el tratamiento de enfermedades por la mostaza-N, hemos podido comprobar la acentuada linfopenia, la eosinopenia y el aumento de eliminación de los 17-cetoesteroídes, similarmente a lo observado por otros autores sobre las modificaciones de la citología sanguínea y de los órganos hemopoyéticos con estos productos desde los primeros trabajos de PAPPENHEIMER y VANCE<sup>59</sup>, GILMAN y PHILIP<sup>60</sup>, KARNOFSKY y colaboradores<sup>61, 62</sup>, KINDRED<sup>63</sup>, CRAVER<sup>64</sup>, HEUSGHEM y cols.<sup>65, 66</sup>, etc. Desde el punto de vista experimental, además de comprobarse la linfólisis y la eosinopenia<sup>61, 62, 65, 66</sup>, se ha observado una hiperplasia de las suprarrenales (LUDEWIG y CHANUTIN<sup>67</sup>, BETZ, HEUSGHEM y LECOMTE<sup>68</sup>) con aumento de la eliminación de 17-cetosteroides. Esta hiperplasia suprarrenal no es sin duda necesaria para el efecto linfopénico, por cuanto éste se presenta sin suprarrenales también<sup>66, 61, 62</sup>, y esa es la razón por la cual KARNOFSKY y colaboradores no creen que puedan explicarse sus efectos exactamente como el síndrome de alarma. Ultimamente, SCHWAB y cols.<sup>68</sup> han demostrado que la mostaza-N inhibe las consecuencias serológicas e histológicas así como de absorción del complemento de la inyección de proteínas extrañas en el conejo, de modo similar a como BERGTHROM, RICH y GRIFFITH<sup>69</sup> han visto que la Acth inhibe las lesiones arteriales o cardíacas que pueden producirse en este animal por el mismo procedimiento. MEIER<sup>70</sup> ha podido ver un efecto beneficioso similar al del Acth sobre la artritis experimental de formalina. A estos argumentos hay que añadir las observaciones de GREEN<sup>71</sup> sobre el efecto antimitótico de la Acth (mitosis cutánea), en el que estima que se basa su acción en estas enfermedades, similar al del A. T. P. (adenosintrifosfato), que podría explicar los resultados de la terapéutica con A. T. P., preconizada hace unos años por CARLSTRÖM y LÖVGREN<sup>72</sup>, y darían una razón más para la eficacia de la mostaza-N, de conocida acción antimitótica.

\* \* \*

Recientemente<sup>73</sup> hemos comunicado nuestras primeras impresiones sobre el resultado del tratamiento de la artritis reumatoide y del asma<sup>74</sup> con la mostaza nitrogenada, aplicación terapéutica que hemos sido los primeros en hacer, y que no se menciona ni de pasada por los numerosos autores que han publicado sobre la terapéutica con estos productos que nosotros hemos leído<sup>60, 64</sup>, RHOADS<sup>75</sup>, GOODMAN y cols.<sup>76</sup>, JACOBSON y cols.<sup>77</sup>, WINTROBE y cols.<sup>78</sup>, THOMAS y CULLUMBINE<sup>79</sup>, GOLDMAN y cols.<sup>80</sup>, DAMESHEK y cols.<sup>81</sup>, OSBORNE y cols.<sup>82</sup>, BEN-ASHER<sup>83</sup>, SHULLEMBERGER y cols.<sup>84</sup>, NABARRO<sup>85</sup>, ALPERT y colaboradores<sup>86</sup>.

Nosotros hemos empleado la tris-beta-cloroethylamina (mostaza -N-tris o abreviadamente H<sub>3</sub>N) obtenida por los laboratorios Iby's, de Madrid, a cuyo Instituto agradecemos la generosa donación de todo el producto necesario en nuestras experiencias. La inyección se ha hecho siempre disolviendo el producto en la solución isotónica de cloruro sódico e inyectado (¡recién disuelta!) en el tubo de goma de una perfusión rápida de suero intravenosa. La dosis inicial ha sido 0,1 mg. por kilo de peso; las inyecciones se han hecho día sí y día no; al principio, el número de inyecciones ha sido mayor; actualmente ponemos 3 inyecciones en los reumáticos y 1-3 inyecciones en los casos de asma.

A continuación hacemos una exposición en forma abreviada de las historias de los enfermos reumáticos tratados:

Caso 1. Enferma M. Morr., de cuarenta y siete años. Hace diez años empiezan sus síntomas reumáticos por dolores en los dedos, dos años más tarde en las rodillas con fuerte hinchazón y deformación y ulteriormente en

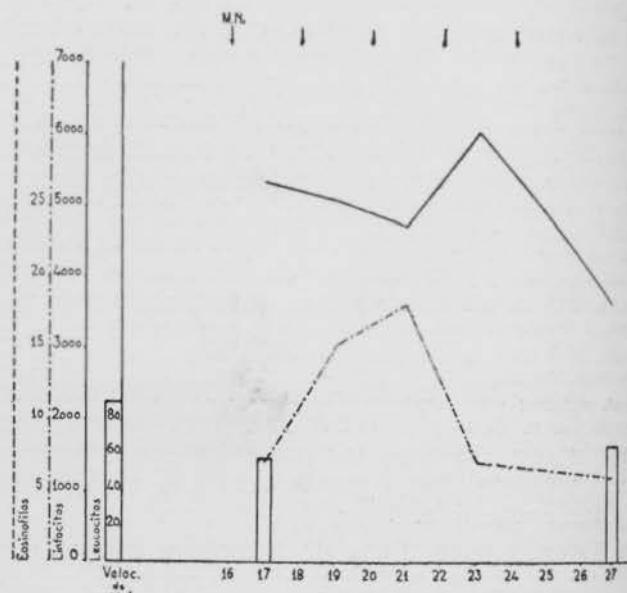


Fig. 1

las muñecas y articulaciones de las manos. Agravación en enero de 1947 con fuerte derrame e intensos dolores en la rodilla derecha. Desde entonces los dolores son intensos y la deformación progresiva. Hace dos años ingresó en nuestro Servicio de San Carlos con este cuadro y se le trató sucesivamente con oro, rojo Congo, proteinoterapia, adrenalina, Doca y ácido ascórbico, progesterona y ácido ascórbico, ácido láctico localmente en las rodillas, radioterapia, onda corta, masajes, etc. Con nada ha encontrado mejoría, y desde hace un año su situación es peor, no levantándose sino rara vez de la cama y cuando lo hace con muletas, con muchos dolores y muy dificultosamente.

En la exploración, codos en semiflexión, dolorosos a la movilización; muñecas inflamadas con dolor en la interlinea y movilización muy limitada; mano en ráfaga, con inflamación de articulaciones metacarpofalangicas e interfalangicas. Rodillas con intensa infiltración perarticular y derrame más intenso en la derecha, casi total imposibilidad para moverlas; tobillos inflamados y muy dolorosos a los movimientos. El tratamiento es realizado con 5 mg., días alternos, de H<sub>3</sub>N, que le provoca náuseas sin otros fenómenos; una diarrea que tenía desde hace un año, resistente a toda terapéutica, cesa desde la primera inyección; ésta no le produce ningún alivio; al día siguiente de la segunda inyección se despierta sin ningún dolor; esto le anima a levantarse, lo cual hace con las muletas; pero abandona éstas, y por primera vez desde hace tres años anda sin ningún apoyo y sin dolores. Se continúa el tratamiento hasta 5 inyeccio-

nes (25 mg.). En el curso del mismo los dolores han desaparecido totalmente, las hinchazones articulares se han esfumado y queda solamente leve derrame articular en la rodilla derecha que no le impide andar casi normalmente. En la figura 1 se ve la marcha de la citología sanguínea. Después de un mes de acabado el tratamiento, la mejoría persistía lo mismo; recientemente (cinco semanas post-tratamiento) ha empezado a dolerle la rodilla.

Caso 2. Enferma J. Hie., de treinta y siete años. Hace veinte años, después de un traumatismo en la rodilla, estuvo con ésta hinchada quince días; se quitó luego, pero en lo sucesivo, en los días premenstruales, le dolía y se hinchaba de nuevo la rodilla durante cuatro años. Pasó luego nueve años bien, hasta que a los treinta, después de un parto, empezó a tener nuevo dolor e hinchazón en la rodilla izquierda con fiebre y sucesivamente artritis en la muñeca y dedos de la mano derecha. Siguió unos meses con dolores y febrícula hasta que tuvo un nuevo embarazo y se le quitaron todos los dolores; pero a los tres meses del parto recidió con mayor intensidad, afectándose esta vez ambas rodillas, tobillos, codos y muñecas. Tuvo ulteriormente otra remisión con un nuevo embarazo, agravándose después del parto, y quedando ya con un cuadro que ha persistido, estando casi inutilizada, sin poder trabajar y difícilmente salir de la cama; los dolores en tobillos, rodillas, muñecas, codos, caderas y hombros se acompañan de hinchazones articulares de intensidad fluctuante y no mejora sino muy leve y transitoriamente con oro, Doca y vitamina C, etcétera. En la exploración presenta marcha a pequeños pasos con rodillas en semiflexión y tronco inclinado hacia adelante; limitación y dolor en articulaciones temporomaxilar, hombro derecho, ambos codos, cadera derecha, ambas muñecas y ambas rodillas, las cuales presentan derrame. Se empieza el tratamiento con  $H_2N$  en dosis de 5 mg., que provoca náuseas y vómitos intensos y sensación angustiosa que duró toda la noche; a la mañana siguiente los dolores casi han desaparecido, persistiendo en la muñeca izquierda; después de la segunda inyección nuevamente vómitos, la mejoría se acentúa y a la mañana siguiente puede andar muy bien. La tercera inyección determina desde las cuatro horas vómitos, que duran toda la noche; la mejoría es extraordinaria, los dolores desaparecen totalmente, se levanta y anda de modo normal; dice que hace tres años que no estaban así las rodillas, cuyo perímetro era de 35-34,5, respectivamente; se han reducido a 33,5-33,5 y no parece haber derrame. La evolución de los datos de sangre y eliminación de ác. úrico y creatinina se ve en la figura 2. La enferma siguió muy bien; pero una semana después de acabado el tratamiento, que en este caso fué de 25 mg. en total, presentó fiebre y hemorragias gingivales, viéndose una acentuadísima trombocitopenia; se le trató con transfusiones, B, y penicilina y mejoró de aquel cuadro, pero aún persisten valores bajos de plaquetas; este accidente nos ha hecho en el futuro reducir el número de inyecciones y vigilar el número de plaquetas. Después ha seguido y sigue (tres semanas más) con la mejoría obtenida en su reumatismo. El perímetro de las rodillas es actualmente de 32.

Caso 3. Enferma C. Sua., de cincuenta y cuatro años. Hace once, estando bien, empezó a notar dificultad y dolor en las articulaciones de ambas manos al tiempo que se pusieron hinchadas; poco después presentó dolores en codo y rodilla derecha; poco a poco el proceso ha ido acentuándose y extendiéndose afectando a la nuca, cuya movilidad se ha ido limitando, y articulaciones temporomaxilares; los dolores se fueron haciendo más violentos y las rodillas dolorosas e hinchadas, llegando un momento en que la única articulación libre de molestias eran los tobillos, y no podía levantarse de la cama. Hizo muchos tratamientos de oro, azufre, salicilato, etcétera. Ultimamente se ha podido levantar algo, aunque con gran dificultad, por un tratamiento intenso con salicilato. Se levanta de la cama con dificultad, marcha a pequeños pasos, con la rodilla derecha en semiflexión, eleva el cuello flexionado hacia adelante, pero es movi-

ble si bien doloroso a los movimientos; los codos, semiflexionados también, no aparecen inflamados; pero su movilidad es muy limitada y dolorosa: el derecho no pasa de los 120°; manos en ráfaga y sin fuerza; muy dolorosas las articulaciones interfalangicas y metacarpofalangicas; caderas se mueven bien, no dolorosas; rodillas, la derecha, muy deformada y dolorosa, de 40 cm. de perímetro; la izquierda, menos afecta, de perímetro: 39 cm. Tobillos y pies sin alteraciones. La primera inyección, de 7 mg., no produce ninguna molestia, pero no la mejora nada; la segunda, de otros 7 mg., produce solamente algunas náuseas; al día siguiente se nota mejoría de las manos, que duelen menos, sin mejorar las ro-

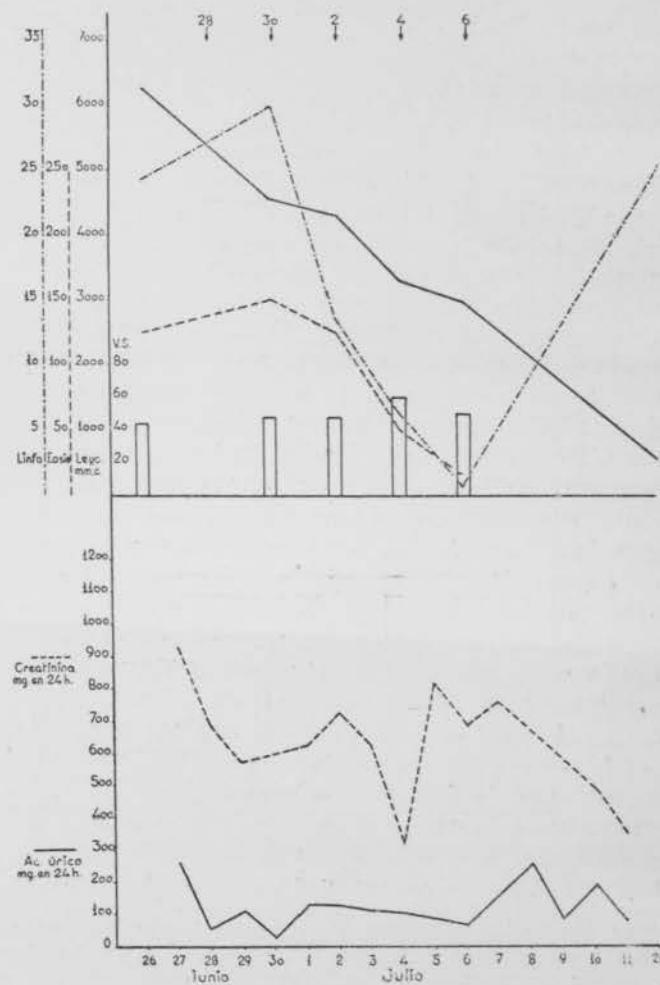


Fig. 2

dillas; a la tercera, de igual dosis, se realiza el cambio fundamental, puede andar mucho mejor, las rodillas apenas duelen, las manos no duelen ya nada, mueve los codos, está muy contenta; entre la cuarta y quinta inyección la mejoría se acentúa y queda sin ningún dolor, andando con soltura, mueve las manos bien y extiende los codos y las rodillas, cuyo perímetro ha descendido a 37 cm. Se ve en la figura 3 la marcha de los datos de sangre y orina.

Tres semanas más tarde hemos tenido noticias de ella y la mejoría persistía y no ha presentado ninguna complicación. Una semana más tarde tiene febrícula y dolor en la rodilla derecha, anemia y leucopenia sin otros síntomas.

Caso 4. Enfermo M. de Ig., de cincuenta y seis años. Empezó hace cinco por dolores en las articulaciones metacarpofalangicas de la mano izquierda, que pocos meses después se habían extendido a ambas rodillas, que se hincharon bastante, con dolor acentuado a los movimientos; más tarde también se afectaron los tobillos y dedos de ambas manos, con cuyas molestias ha seguido sin mejorarse nada con los diversos tratamientos que le

han hecho, extracciones dentarias, etc. En la exploración no se halla nada anormal aparte del cuadro articular; hay gran limitación de juego en los hombros y no puede llevarse la mano a la nuca ni a la espalda; gran deformidad en ambas muñecas y afectación de todas las articulaciones de las manos; movilidad muy limitada y dolorosa de ambas muñecas y de los dedos; las rodillas

el dorso del pie y debilidad en la pierna; hace unos masajes, dolores en articulación temporo-maxilar, en columna lumbar y últimamente en muñecas y manos, impidiéndole los movimientos en estas articulaciones. En la exploración no se halla nada aparte del cuadro articular, que consiste en acusado dolor a los movimientos de los tobillos, rodillas, codos, muñecas y articulaciones de los dedos; inflamación local en la rodilla izquierda. La primera inyección le produce vómitos y se mejora poco; a la segunda inyección los dolores desaparecen totalmente; desde la tercera se levanta y se mueve perfectamente, como si nunca hubiera tenido nada; la hinchazón de la rodilla ha desaparecido totalmente. La velocidad de sedimentación, desde 87,5 ha descendido a 49 en diez días; los leucocitos han bajado a 3.250 y los linfocitos a 7 por 100. La enferma abandonó el hospital sin tener ninguna molestia, y un mes más tarde sigue sin molestias y en la sangre leucopenia solamente.

Caso 6. P. Gua.—Cincuenta y seis años, enferma hace dieciocho años, que empezó a tener dolor en la metacarpofalángica del dedo índice mano izquierda, el cual fué rebelde a los numerosos tratamientos ensayados avanzando para llegar a afectar todas las articulaciones, y en seguida de los pies, principalmente doloro-

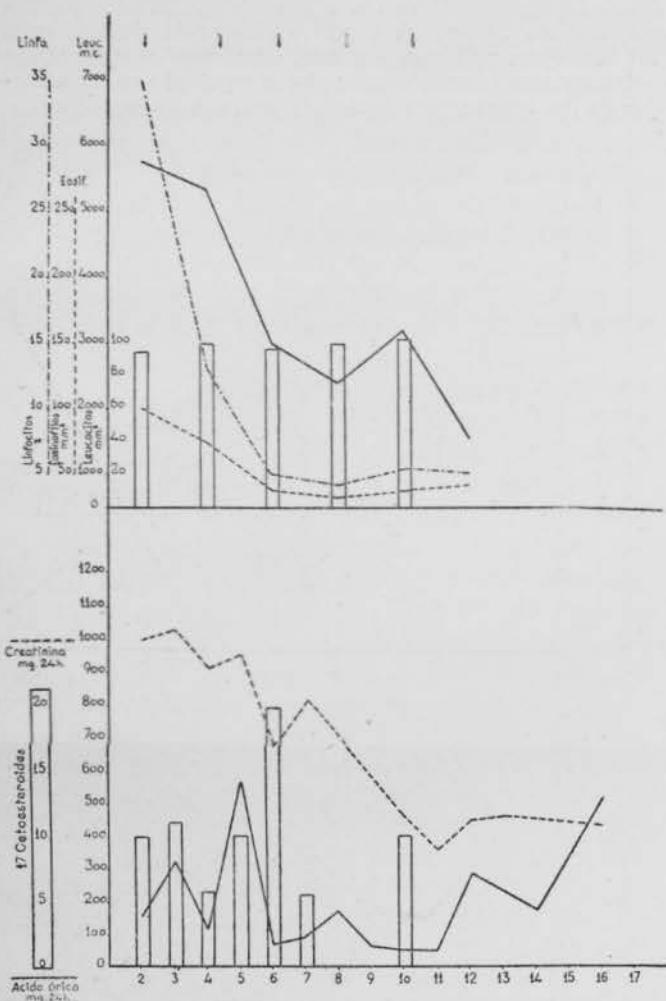


Fig. 3

llas, hinchadas, con infiltración periarticular, movimientos pasivos muy dolorosos y limitación en la flexión; rigidez contractural en la columna lumbar; caderas y tobillos normales. Todas las inyecciones de  $H_2N$  le producen náuseas y vómitos sin otras consecuencias; desde la segunda inyección empieza a mejorar; después de la tercera, la mejoría es extraordinaria, la limitación de movimiento en los hombros desaparece, pudiendo hacer toda clase de movimientos con los brazos; desaparecen las infiltraciones articulares en las manos, que puede mover cerrando perfectamente el puño; realiza bien los movimientos con las rodillas, cuya infiltración ha descendido algo, pero poco; se encuentra sin dolores y se levanta y anda con aspecto normal, pudiendo incluso correr, cosa que le parece imposible haber logrado dada la dificultad con que lentamente se movía ocho días antes. En la figura 4 se ven los datos de sangre y orina. A las tres semanas de interrumpido el tratamiento la mejoría persiste lo mismo; pero ha tenido algunas pectorales en las piernas, hallándose en el examen de la sangre anemia, leucopenia y trombopenia; no obstante, su estado general es bueno y al mes del tratamiento persiste la mejoría de su reumatismo.

Caso 5. Enferma J. Cav., de diecinueve años.—Hace tres se presentó de pronto dolor e hinchazón en el tobillo izquierdo con fiebre de 38,5, lo cual le duró un mes estando en un hospital, y quedándose febrícola, dolor en

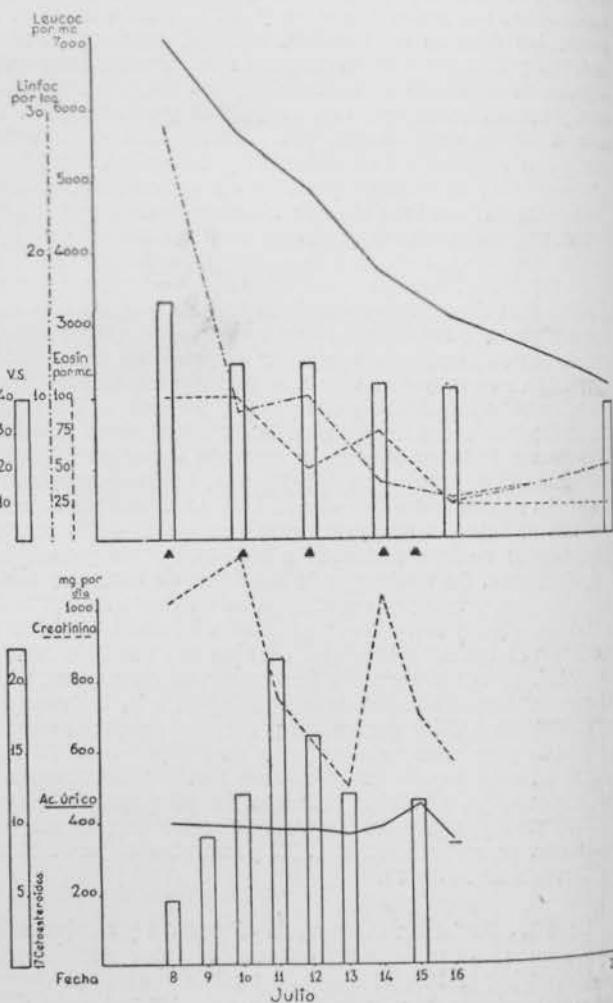


Fig. 4

sos en los talones, progresiva deformidad de los dedos de manos y pies, y a temporadas dolores en las rodillas, hombros y codos; con oro tuvo una temporada de mejoría acentuada, pero poco después recidió, avanzando el proceso también a las articulaciones de la columna cervical, esternoclaviculares, etc. Ultimamente le ha salido un extenso psoriasis. En la exploración, aparte del psoriasis, manos muy deformadas en rafaga, dolor en la nuca al golpecito y movilización, infiltración de las articulaciones de las manos y muñecas, infiltración

ción y limitación acentuada en los codos, tobillos y rodillas. La mejoría con el tratamiento de H<sub>3</sub>N se manifiesta desde la segunda inyección; después de la cuarta se mueve perfectamente y sin dolores, abre y cierra las manos, extiende los codos y puede levantarse y sentarse con soltura, cosa que antes le era sumamente difícil; las rodillas tenían un perímetro de 33 la derecha, que ha descendido a 31, y no parece hinchada; solamente queda limitación en la muñeca derecha. Algunas de las placas de psoriasis le han desaparecido y otras han mejorado algo. En la figura 5 se ve la evolución de los datos de sangre y orina; un mes después sigue igualmente mejorando, pero tiene gran hemopenia y trombopenia, y presentó alguna púrpura y herpes labial con estomatitis.

Caso 7. M. Fa.—Mujer de treinta y nueve años, en 1939 catarro agudo después del cual quedaron dolores articulares que mejoraron para recidivar más tarde, y así, con algunas oscilaciones, ha persistido su proceso continuamente sin mejorar con los tratamientos, salvo en una ocasión que la pusieron oro, pero de nuevo volvió a la misma situación. En la exploración dolores acusados a la movilización vertebral; intensa deformación en las manos con infiltraciones articulares, casi imposibilidad de cerrar las manos y mover los dedos por los fuertes dolores; dolor también al mover hombros, codos y muñecas; en las extremidades inferiores rodillas bastante hinchadas, principalmente la derecha, que tiene un perímetro de 38 cm. Nódulo reumático en el tendón de Aquiles izquierdo. Todas las inyecciones de la mostaza-N le producen vómitos y náuseas desde las cuatro

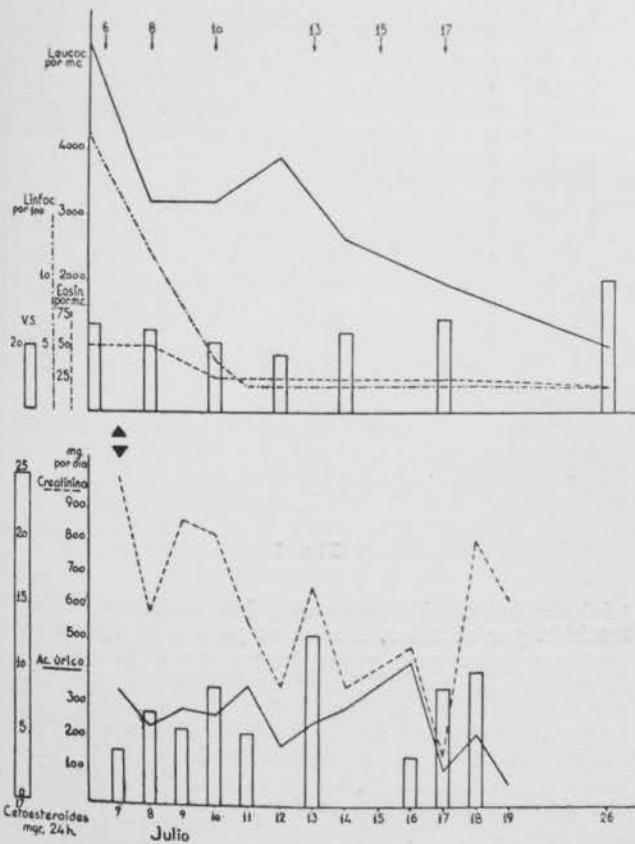


Fig. 5

horas, pero desde la segunda inyección la mejoría es sorprendente, se le quitan los dolores y puede hacer toda clase de movimientos, la flexión y extensión de la columna es normal e indolora; manos, codos y hombros se mueven libremente, las rodillas se mueven mejor y la derecha, que media 38 cm., mide al final del tratamiento solamente 35; los nódulos sinoviales que tenía en las muñecas desaparecen por completo. Al final del tratamiento anda y se mueve perfectamente. Véase los resultados de sangre y orina en la figura 6. Un mes

más tarde sigue sin síntomas reumáticos, habiendo tenido alguna petequia en las piernas, con fiebre, y presentando trombo y leucopenia.

Caso 8. J. del Ho.—Varón de dieciséis años. A los once años se le presentó dolor en las caderas, que fué tratado sin mejorar en nada; por el contrario, los movi-

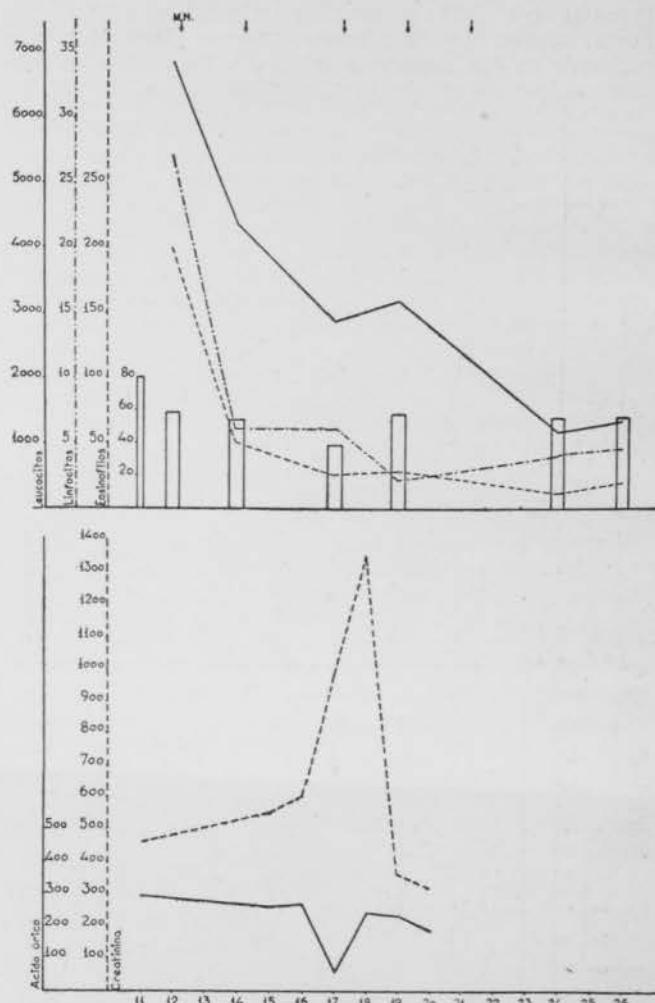


Fig. 6

mientos se fueron limitando, y andaba cada vez más inclinado hacia adelante, teniendo temporadas en que los dolores le impedían por completo la marcha, teniendo que permanecer en cama con las piernas en flexión; con diversos tratamientos antirreumáticos no ha mejorado nada, y un mes antes de verle nosotros empezó con fiebres altas de 39°, presentándose también dolores e hinchazón articular en tobillos y rodillas, y hombro izquierdo. La exploración del tórax es negativa; los hemocultivos y aglutinaciones a Malta son negativas, no hay aumento de bazo ni de hígado y en la orina nada anormal. Es inútil todo intento de movilización, que es extremadamente dolorosa; se empieza el tratamiento con mostaza, y desde la tercera inyección desaparece la fiebre y se encuentra sin dolores; empieza a sentarse en la cama, mueve rodillas y desaparece la hinchazón en ésta y tobillos totalmente. Persiste la flexión del muslo sobre la cadera, y aunque no es dolorosa, hay imposibilidad estructural para extenderla; no obstante, puede levantarse, y aunque inclinado por la anquilosis de las caderas, puede andar, duerme perfectamente, no tiene dolores. La marcha de los datos de exploración se ve en la figura 7. Al mes sigue con la misma remisión y un estado general excelente, sin complicación ninguna.

Caso 9. B. S. He.—Es un hombre de veinticuatro años, que a los diecinueve presentó inflamación aguda

dolorosa de la rodilla derecha, mejorando sin retroceder del todo y en los meses siguientes tenía alternativas de mejoría y acentuación. Hace tres años presentó una noche un dolor glúteo izquierdo irradiado al muslo que le impidió levantarse; estando quieto no le dolía, pero sí al menor intento de movimiento; le impusieron tratamientos antirreumáticos sin mejorar, se hinchó más la rodilla, que fué punzada, y después se afectaron la otra rodilla y diversas articulaciones (pies, muñecas, manos, toda la columna, caderas y rodillas), presentando en dos ocasiones iritis. En las manos se percibe en la exploración la afectación en las interfalán-

les; no obstante, se han quitado los dolores y ha mejorado los movimientos, disminuyendo la inflamación en las articulaciones últimamente invadidas.

Caso 10. Enferma C. Mart.—Empezó hace cinco años con dolores en las rodillas y en el cuello, que poco después se extendió por todas las finas articulaciones de las manos y codos y hombros, dificultándola los movimientos y el trabajo; en 1948 mejoró con oro y con rojo Congo, pero lleva un año mucho peor, con dolores de manos, codos, rodillas y caderas. En el examen clínico se ve que no puede extender los codos, en los que

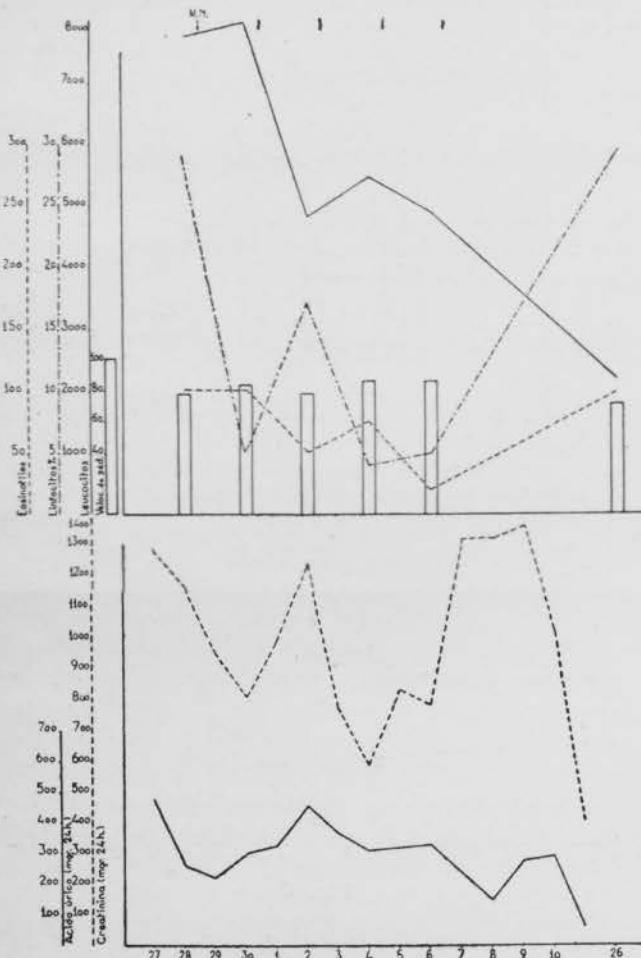


Fig. 7

gicas, atrofia muscular en toda la extremidad, limitación de los codos con dolor, anquilosis en las articulaciones de los hombros, menos completas en el lado derecho. Anquilosis de la cadera derecha, con gran limitación en la izquierda; la rodilla izquierda, muy hinchada, deformada y dolorosa; la derecha, también dolorosa, con menos limitación de movimientos; tobillos inflamados y dolorosos, así como las articulares menores del pie. Todos los tratamientos fracasaron, como era de esperar, en este enfermo, que tenía ya el cuadro del "hombre rígido" con anquilosis realizadas o en marcha en casi todas las articulaciones. No obstante, quisimos ver el efecto; fué al iniciar este tratamiento de la  $H_2N$  y se le inyectaron en total 16 mgr. (cuatro inyecciones días alternos de 4 mgr.). El resultado nos dejó profundamente sorprendidos, mueve las extremidades superiores sin dolores, desaparecen los síntomas de los tobillos y la rodilla izquierda, que siempre estuvo tan afecta, mejora francamente. Cuando se fué, el enfermo se levantó y anduvo; dos meses más tarde hemos tenido noticias de que persiste la mejoría obtenida. En este caso el resultado no es el mismo de los anteriores como es natural, por el estado anatómico de sus

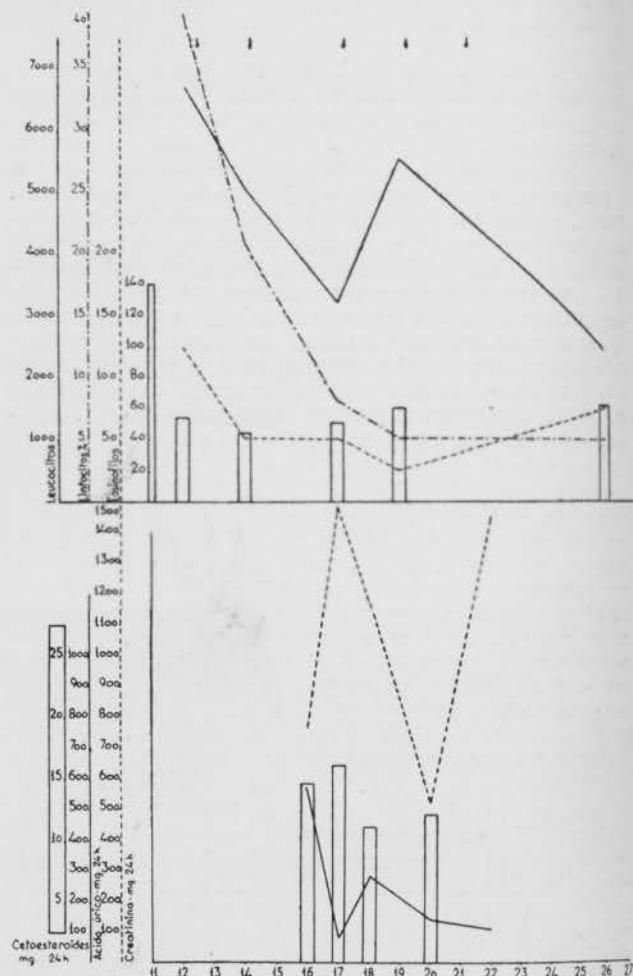


Fig. 8

advierte infiltración articular, las muñecas limitadas también por el dolor, los dedos presentan ligeras infiltraciones articulares y son dolorosos a la presión, siendo difíciles los movimientos; marcha a pequeños pasos por dolores en las caderas, sobre todo la izquierda; inflamación articular en los tobillos. Se hace el tratamiento con 6 mgr. por inyección de mostaza-N, y a partir de la tercera inyección la mejoría es considerable, puede andar mucho mejor y mover las extremidades superiores, disminuyendo las inflamaciones articulares. Las inyecciones le produjeron vómitos y en los dos últimos días ligeras lipotimias. La mejoría muy notable prosigue. Sigue después un mes muy mejorada, únicamente algún dolor articular; su estado general está decaído y tiene trombopenia y anemia de 2,5 millones.

Caso 11. F. J. Se., De veintiún años. Empezó hace año y medio, comenzó por dolor, inflamación y enrojecimiento en ambas rodillas que le hizo imposible la extensión de las mismas; con salicilato mejoró, pero persistieron dolores y entonces empezó a notar agarrotamiento en la cadera derecha, que se mejoraba al andar; hace seis meses dolor en el cuello, que le impide

los movimientos, y asimismo intensa dificultad de movimientos en cadera y rodilla derecha. Su actitud es la típica de las espondilartritis totales con la cabeza y el tronco inclinado hacia adelante, marcha envarada; limitación intensa de los movimientos de la columna cervical y lumbar, que son bastante dolorosos, dolor en las interlineas sacro-iliacas; limitación en los movimientos de la cadera derecha y dolor en la interlinea en ambas rodillas. El tratamiento es muy bien tolerado, y los dolores disminuyen desde la segunda inyección para desaparecer desde la tercera; se recupera la movilidad en la columna cervical, la cabeza se puede mover en todas direcciones, no hay dolor en las sacro-iliacas, y las rodillas y cadera ya no son dolorosas y se pueden movilizar normalmente; el enfermo ya no anda al final del tratamiento en la misma forma anterior, sino sin rigidez y con el tronco más erguido. En la figura 8 se ve la marcha de sus datos. Transcurrido un mes, se encuentra muy bien, y sigue la remisión del cuadro.

Caso 12. E. G.—Labrador, de treinta y un años. Hace once comenzó por dolor en la cadera irradiado a la región lumbar, y pocos días después dolor e hinchazón en el tobillo derecho; en el curso de los años ha sido sometido a numerosos tratamientos, teniendo a veces pequeñas mejorías transitorias, pero la enfermedad ha progresado siempre, originando fortísimos dolores lumbar y cervicales y una rigidez creciente a la marcha, así como dolores en las caderas y últimamente en el hombro izquierdo, que a veces se irradia a lo largo de esa extremidad. La exploración demuestra una típica espondilartritis anquilosante con rigidez total de columna y dolor en articulaciones sacroiliacas; en las restantes articulaciones se ve la limitación dolorosa en las caderas y desviación iniciada en los dedos de las manos. Aunque en este caso no se podía esperar la retrogradación del cuadro dada su naturaleza anatómica, quisimos ver la influencia sobre el cuadro doloroso y se le instituyó el tratamiento; el enfermo declaró haber obtenido una gran mejoría, desde luego los dolores se le quitaron totalmente y esto le permite, aunque persista rígido, moverse con bastante soltura y poderse doblar, agachar, moverse en la cama, andar, etc., sin dolores. No hemos tenido recientes noticias suyas.

Caso 13. F. Gonz.—De cincuenta y seis años, fué tratada por razones similares al anterior, a pesar de su situación; es una mujer muy envejecida y caquética, que lleva catorce años de un reumatismo progresivo con febrícula, el cual, habiendo comenzado por una muñeca, se ha ido extendiendo a todas las articulaciones de manos, pies, tobillos, rodillas, hombros, codos e incluso temporo-maxilares; lleva mucho tiempo que no se puede levantar de la cama, e incluso no puede comer sola, no tiene fuerzas ni puede cerrar las manos ni flexionar los codos. Se palpa el hígado y el bazo, discretamente aumentados, y tiene un soplo sistólico en punta sin deformidad manifiesta de la silueta cardiaca. Piernas y brazos en flexión no pueden ser movilizados; las rodillas muy deformadas, como los codos, con inflamación visible, y asimismo en todas las articulaciones de las manos, que están muy deformadas con acentuadas desviaciones digitales; los hombros, con limitación casi total de movimientos. Se le hizo el tratamiento con cinco inyecciones de a 4 mgr. de  $H_2N$ , que produce siempre náuseas y vómitos intensos. Desde la tercera inyección han mejorado los dolores de hombros y muñecas, los de las rodillas muy poco; pero desde la cuarta está sin dolores, la amplitud de movimientos de los hombros y de los codos aumenta intensamente, puede mover los dedos de las manos, éstas puede cerrarlas y comer sola, peinarse, etc., cosas que hacia ya tiempo que no podía realizar. Las rodillas mejoran también, se quitan los dolores y su perímetro baja desde 33,5 a 30 cm. Aunque la anquilosis de cadera no le permite andar, se encuentra muy contenta por la gran mejoría en movimientos y la desaparición total de dolores. Ultimamente se fué al pueblo y no tenemos ultimas noticias.

Caso 14. M. S. Car.—Es una joven de veinte años, también caso complejo y antiguo, que desde los trece empezó con una hinchazón de la rodilla derecha con aspecto de tumor albus, tratado como tal por escayola y sol, y presentando más tarde dolores en cadera y tobillo izquierdos, muñecas y hombros. En 1947 fué ingresada en nuestro Servicio y se la trató con oro y rojo Congo, que pareció, sobre todo este último, mejorarla mucho; pero después recidió; el pasado verano tuvo fiebre alta, y cuando volvió a la Clínica se le encontró un infiltrado tuberculoso subclavio que cedió al tratamiento con PAS y estreptomicina, pero persistiendo los dolores articulares; tuvo últimamente un trauma y se le produjo un derrame más intenso en la rodilla derecha. En la exploración, cuando decidimos empezar el tratamiento con mostaza, presentaba limitación de los movimientos de hombros y muñeca izquierda con dolor e infiltración periarticular, dolor asimismo en la coxofemoral izquierda; el perímetro de las rodillas es de 36,5 (derecha) y 37,5 (izquierda). La marcha es muy difícil, anda a pequeños pasos, con las piernas en semiflexión y el tronco inclinado hacia adelante. Se empieza el tratamiento con 4 mgr., que producen siempre vómitos persistentes, si bien una diarrea que venía teniendo de antes la desaparece. Se le ponen cinco inyecciones; la mejoría es también considerable en cuanto se le quitan todos los dolores de las extremidades superiores, disminuyendo los de las inferiores, si bien persisten, aunque muy atenuados en las rodillas principalmente en la derecha. Su perímetro ha descendido a 35 cm. y la marcha se hace con un aspecto mucho más normal. Esta enferma ulteriormente sigue muy mejorada de dolores y han desaparecido los síntomas de las extremidades superiores; el proceso tan antiguo de la rodilla, cuya etiología bacilar es verosímil, se ha hecho casi indoloro, pero los derrames, aunque disminuidos, persisten. Su mejoría es limitada, y un mes después sigue igual, presenta hemopenia intensa, pero sin síntomas hemorrágicos.

En resumen, si representamos la mejoría obtenida de este modo: +++, mejoría extraordinaria, desaparición de dolores y recuperación de la movilidad; ++, mejoría acentuada, con desaparición de dolores y mejoría de movimientos; +, mejoría poco intensa y ± ningún efecto podríamos anotar los resultados inmediatos de esta forma (tabla I).

TABLA I.—Grado de mejoría en los 14 primeros enfermos.

Caso	Resultado
1.....	+++
2.....	+++
3.....	++
4.....	++
5.....	++
6.....	++
7.....	++
8.....	++
9.....	+
10.....	++
11.....	++
12.....	+
13.....	++
14.....	+

En suma, de los 14 enfermos, a pesar de tratarse de formas antiguas y afectación profunda, se han obtenido resultados muy buenos en 9; estos efectos se manifiestan sobre los diversos síntomas, en esta forma:

1) El dolor disminuye desde la segunda in-

yección, y en la mayor parte de los casos desaparece a la tercera; en algunos casos, solamente mejora, pero esto ha sido solamente tres veces en los 14; al faltar el dolor los enfermos empiezan a moverse mejor, resisten maniobras de movilización, masajes, etc., que antes no podían tolerar; algunos enfermos se quejan solamente, sobre todo en las rodillas, al andar, de una sensación vaga como de "cansancio" que no es propiamente dolorosa.

2) La *inflamación articular* en todos los casos ha mejorado; en algunos hemos visto desaparecer por completo inflamaciones articulares y derrames en una semana; otras veces los derrames solamente disminuyen.

3) La *movilidad*, en virtud de lo anterior, se aumenta siempre; algunos enfermos que estaban ya recluidos casi constantemente en el lecho han comenzado a andar; otros que andaban dificultosamente andan bien sin apoyos, y dos de los casos que antes andaban muy mal podían correr. Lo mismo ocurre con las extremidades superiores, y en uno de los casos con espondilartritis, en que se recuperó la movilidad del cuello.

4) La *temperatura* en algún caso que tenía febrícula se disminuyó, en otros ha seguido; en un enfermo que tenía fiebres altas, éstas desaparecieron por completo.

En cuanto a las *complicaciones* del tratamiento, al principio no tuvimos ninguna, salvo los vómitos que se presentaron a las cuatros horas y duraron casi todo el día; en algunos la reacción emética fué menos intensa. Diarréas no se produjeron en ningún caso; por el contrario, dos enfermas que las tenían se quedaron normalizadas desde la segunda inyección. Las complicaciones hemos empezado a verlas pasadas tres semanas. La enferma J. Hi, ya hemos dicho que presentó un cuadro febril y hemorrágico con acentuada trombopenia, lo cual cedió al tratamiento de transfusiones, C, y penicilina, pero sigue muy bien de su reumatismo y con leucopenia acentuada y anemia. En el curso de las semanas siguientes han empezado a aparecer síntomas similares, pero más atenuados en otros casos (los casos 4, 6, 7 y 10) en forma de astenia, depresión y palidez que en el examen de la sangre se ven coincidir con leucopenias acentuadas hasta alrededor de 1.000 leucocitos y 2,5 millones de hematíes, alguna petequia, y en dos casos herpes febril con estomatitis. Todo estos casos están siendo tratados con transfusiones, etc. y su estado no ha llegado a ser alarmante. Esto indica que la dosis empleada, que es la misma que hemos puesto en el tratamiento del Hodgkin y otras afecciones sin ninguna contrariedad ha resultado excesiva en estos casos. Por esto posteriormente no hemos puesto más que tres inyecciones de 4 mgr. en seis días, y en los seis casos últimamente tratados con esta técnica no ha aparecido complicación ninguna, obteniéndose el mismo resultado terapéutico (+ + + en dos

casos, + + + en dos; + + en uno y + en uno), aproximadamente.

En cuanto a otras variaciones obtenidas, señalaremos la disminución en la eliminación urinaria del ácido úrico, que pasado el tratamiento se eleva probablemente por el aumento de cariolisis; y el aumento de los 17-esteroideos mientras el tratamiento dura para volver después a valores normales.

\* \* \*

El mecanismo de acción de esta terapéutica, cuyos resultados eficaces son indudables, es tan oscuro como el de la Acth. Tiene con éste evidente relación, puesto que ambas son anti-mitóticas, producen linfólisis, hacen descender los eosinófilos y originan aumento de los 17-esteroideos urinarios. No obstante, no creemos que la  $H_3N$  actúe por la excitación de la corteza suprarrenal, aunque ello deba ser también estudiado. Más bien nosotros nos inclinamos a suponer que se trata de un efecto directo sobre las estructuras mesenquimales y órganos de la defensa. Cabe pensar, como SCHWAB y colaboradores<sup>68</sup> piensan para el efecto contra las lesiones por proteínas extrañas en el conejo, que la  $H_3N$  inhibía la formación de anticuerpos; así ciertas reacciones hiperérgicas se frenarían por estar originadas las lesiones a través de la precipitación sobre los órganos que se afectan del antígeno y anticuerpo. En una serie de estudios realizados por nosotros<sup>87</sup> sobre las nefritis Masaugi, pudimos demostrar el aumento de proteínas en los riñones afectos. Si se frena la formación de anticuerpos, es posible que esta precipitación no se haga y en su virtud no se produzcan las lesiones. Sin embargo, en las experiencias de los citados SCHWAB y cols. hay algunas en que la cantidad de  $H_3N$  fué insuficiente para frenar la formación de anticuerpos y sin embargo se evitaron las lesiones. También en este aspecto creemos que hacen falta ulteriores investigaciones.

Por el momento nos inclinamos más bien a relacionar el efecto terapéutico con la linfólisis liberándose de los linfocitos anticuerpos que derivan las reacciones orgánicas hacia la inmunidad. SABIN<sup>88</sup>, con antígenos coloreados, vió la liberación del exoplasmia de los linfocitos en la sangre circulante, y ultimamente crece el número de los que piensan en un papel importante de los linfocitos y su lisis en la liberación de anticuerpos (DOUGERTHY y WHITE); McMMASTER y HUDDACK<sup>89</sup> han señalado cómo las aglutininas frente a una bacteria de infección experimental se encuentran primero en los ganglios linfáticos, y EHRICH y HARRIS<sup>90</sup> han visto aparecer después de la inyección del antígeno en una pata, los anticuerpos en la linfa del miembro correspondiente; similares conclusiones han obtenido OAKLEY y cols.<sup>91</sup>. EHRICH y colaboradores<sup>92</sup> dan más importancia en esta función a las células plasmáticas por su gran protoplasma y haber encontrado después de la in-

yección del antígeno gran proporción de ribo nucleico en éstas, si bien HARRIS y HARRIS<sup>93</sup> hallan un aumento del ribo-nucleico en los linfocitos. Este aspecto es uno de los más interesantes, todavía bastante oscuro, de la reacción de inmunidad.

Es todavía poco tiempo para poder juzgar definitivamente de los resultados. En algún caso hace ya dos meses que se acabó y persiste la mejoría obtenida; la mayor parte de ellos llevan poco más de un mes. La última revisión que hemos hecho de 12 de estos enfermos indica con respecto a su reumatismo que sigue el efecto obtenido en 8, y han tenido alguna recidiva, pero poco intensa cuatro (1, 8, 10 y 14). No obstante esto sería ya mucho si seguimos comprobando que al disminuir las dosis, sin ningún efecto perjudicial, mantenemos el mismo resultado terapéutico.

Es evidente que se necesita un mayor estudio de la cuestión antes de su generalización en la práctica, y antes de que podamos decir el valor real a la larga de este tratamiento; sin embargo los resultados ya obtenidos ofrecen un horizonte muy halagador, y nos hace pensar que vale la pena seguir estudiando la cuestión.

#### RESUMEN.

Los autores comunican los primeros resultados obtenidos en el tratamiento de 14 casos de artritis reumatoide; la mejoría se vió en todos los casos y en 9 de ellos se puede considerar como extraordinaria; las dosis empleadas al principio, similares a las utilizadas en el Hodgkin y otras enfermedades (5 inyecciones de 0,1 mgr. p. Kg.) parecen excesivas en estos casos, habiendo producido anemia y leucopenia duraderas y en algún caso trombopenia; con las dosis últimamente empleadas de 4 mgr. día sí y otro no, tres inyecciones, se han visto similares resultados, hasta ahora sin ninguna complicación. Se considera que los efectos visibles ofrecen un horizonte prometedor, y que es necesario proseguir el estudio para ajustar las dosis y conocer los resultados a la larga.

Agradecemos su cooperación a los Dres. VIVANCO, CASTRO MENDOZA, PANIAGUA, PALACIOS y ORTI, así como a las señoritas María Teresa y Aurelia Martínez, que colaboraron en el estudio de los enfermos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. SELYE.—J. Clin. Endocr., 6, 117, 1946.
2. SELYE.—Brit. Med. J., 1, 1383, 1950.
3. KLEMPERER, POLLACK y BAHR.—Arch. Path., 22, 569, 1941; Journ. Am. Med. Ass., 119, 331, 1942.
4. KLEMPERER.—Ann. int. Med., 28, 1, 1948.
5. HENCH, KENDALL, SLOCUMB y POLLEY.—Proc. Mayo Clin., 24, 181, 1949; idem, 24, 277, 1949.
6. HENCH, KENDALL, SLOCUMB y POLLEY.—Ann. Rheum. Dis., 8, 97, 1949.
7. JIMÉNEZ DÍAZ, ARJONA, CASTRO MENDOZA y ALÉS.—Rev. Clín. Esp., 15, 97, 1944.
8. HENCH.—Ann. Rh. Dis., 8, 90, 1949.
9. PICKERING.—Lancet, 259, 81, 1950.
10. ARCHER.—Arch. Int. Med., 84, 361, 1949.
11. BOLAND y HEADLEY.—Journ. Am. Med. Ass., 141, 301, 1949.
12. THORN, FORSMANN, FRWLEY, HILL, ROGER, STHELIN y WILSON.—N. Eng. J. Med., 242, 783, 1950.
13. MARKSON.—Journ. Am. Med. Ass., 141, 458, 1949.
14. LUFT, SJOGREN y LI.—Act. Endocr. Scand., 3, 299, 1949.
15. MACH, BRUGGER, DELL SANTA y FABRE.—Sch. M. Wschr., 80, 5, 1950.
16. FREYBERG.—Bull. N. Y. ac. Med., 26, 206, 1950.
17. SPIES y STONE.—Lancet, 258, 11, 1950.
18. DRESNER, PUGH y WILD.—Lancet, 258, 1149, 1950.
19. MASSELL, WARREN, STURGIS, HALL y CRAIG.—N. Eng. J. M., 242, 641, y 692, 1950.
20. THORN, BAYLESS, MASSELL, FORSHAM, HILL SMITH y WARREN.—N. Eng. J. M., 241, 529, 1949.
21. MARGOLIS y CAPLAN.—Journ. Am. Med. Ass., 142, 256, 1950.
22. HELLMEN.—Science, 109, 208, 1940.
23. ROBINSON, CONN, BLOCH y LOUIS.—J. Lab. a. Cl. M., 33, 173, 1948.
24. WOLFSON, SUTERMAN, LEVINE, COHN, HUNNT y ROSENBERG.—J. Clin. Endocr., 9, 497, 1949.
25. THORN.—Véase 12.
26. ROSE.—Proc. of I conference of Asth. Filadelfia, 1950.
27. BORDLEY, CAREY, HARVEY, HOWARD, KATTUS, NWMAN y WINKERWERDE.—Bull. J. Hopk. Hosp., 85, 396, 1949.
28. HARVIER, TURIAF y DELBARR.—París Med., 40, 283, 1950.
29. ELKINTON, HUNT, GODFREY, McCRARY, ROBERTSON y STOKES.—Journ. Am. Med. Ass., 141, 1273, 1949.
30. DE GENNES.—II Congr. de l'asthme. Mon-Dore, 1950.
31. RICH y GREGORY.—Bull. J. Hopk. Hosp., 72, 65, 1943; 73, 465, 1943.
32. SELYE.—Brit. M. J., 2, 1129, 1949.
33. SELYE.—Brit. M. J., 1, 203, 1950.
34. CORCORAN y PAGE.—J. Lab. and Clin. M., 34, 1416, 1949.
35. BROWNLIE.—Lancet, 278, 157, 1950.
36. SPRAGUE, POWER, MASON, ALBERT, MATHIESON, HENCH, KENDALL, SLOCUMB y POLLEY.—Arch. Int. Med., 85, 199, 1950.
37. THORN, BAYLESS, MASSELL, FORSHAM, HILL SMITH y WARREN.—N. Engl. M. J., 241, 529, 1949.
38. BOLAND.—Ann. Rheum. Dis., 9, 1, 1950.
39. SOMMerville, MARRIAN, DUTHIE y SINCLAIR.—Lancet, 258, 116, 1950.
40. DOUGHERTY, CHASE y WHITZ.—Pr. Soc. Exp. Biol. a. Med., 58, 135, 1945.
41. WHITE.—Bull. N. Y. Ac. M., 24, 26, 1945.
42. WHITE y DOUGHERTY.—Endocr., 36, 207, 1945.
43. HILL, FORSHAM y FINCH.—Blood, 3, 755, 1948.
44. THORN, FORSHAM, PRUNTY y HILL.—Journ. Am. Med. Ass., 137, 1005, 1948.
45. DOUGHERTY y WHITZ.—Pr. Soc. Exp. Biol. a. Med., 53, 132, 1943.
46. HETCHER.—Endocrin., 42, 285, 1948.
47. ROCHE, THORN y HILLS.—N. Eng. M. J., 242, 307, 1950.
48. HERBERT y DE VRIES.—Endocr., 44, 259, 1949.
49. EISEN, MAYER, MOORE, TARR y STOERCK.—Pr. Soc. Esp. Biol. a. Med., 63, 301, 1947.
50. HOEFER y GLASER.—Journ. Am. Med. Ass., 143, 620, 1950.
51. LEWIN y WASSEN.—Lancet, 257, 993, 1949.
52. LE VAY y LOXTON.—Lancet, 257, 1134, 1949; 258, 209, 1950.
53. KERSLEY, MANDEL y JEFFREY.—Lancet, 258, 703, 1950.
54. BYWATERS, DIXONA, WIDD.—Lancet, 258, 703, 1950; 258, 113, 1950.
55. CURRIS y WILL.—Lancet, 258, 709, 1950.
56. HALLBERG.—Lancet, 258, 351, 1950.
57. FREEMAN, PINGUS, JHONSON, BACHRACH, McCABRE y McGILPIN.—J. Am. Med. Ass., 142, 1124, 1950.
58. STORCK y MAC CLURE.—Lancet, 259, 125, 1950.
59. PAPPENHEIMER y VANCE.—J. exp. Med., 31, 71, 1921.
60. GILMAN y PHILIP.—Science, 103, 409, 1946.
61. GRAEFF, KARNOFSKY, JAGER, KRITCHWSKY y SMITH.—Am. J. Path., 24, 1, 1948.
62. KARNOFSKY, GRAEFF y SMITH.—Am. J. Path., 24, 275, 1948.
63. KINDRED.—Arch. Path., 43, 253, 1947.
64. CRAVER.—Bull. N. Y. Ac., 24, 3, 1947.
65. HEUGHSHEM y CHARLIER.—Rev. B. pat. et med. exp., 19, 339, 1949.
66. BETZ, HEUSCHEM y LECOMTE.—Rev. B. pat. et med. exp., 19, 339, 1949.
67. LUDEWIS y CHANUTIN.—Endocr., 28, 376, 1944.
68. SCHWAB, MOLL, HALL, BREAN, KIRK, HAWN, V. ZANDT y JANEWAY.—J. Exd. Med., 91, 505, 1950.
69. BERGTHORN, RITCH y GRIFFI.—Bull. J. Hosp. Hops., 86, 131, 1950.
70. MEIER.—Comunicación personal.
71. GREEN.—Brit. Med. J., 1, 1950.
72. CARLSTRÖM y LÖVREN.—Ann. Rh. Dis., 8, 293, 1949.
73. JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clín. Esp., 37, 410, 1950.
74. JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 38, 122, 1950.
75. RHOADS.—Journ. Am. Med. Ass., 131, 676, 1946.
76. GOODMAN, WINTROBE, DAMESHEK y McLENNAN.—Journ. Am. Med. Ass., 132, 126, 1946.
77. JACOBSON, BARRON, SMIT, LUSHBAUGH y DICK.—Journ. Am. Med. Ass., 132, 263, 1946.
78. WINTROBE, HUUGLEY, McLENNAN y LIMA.—Ann. int. Med., 37, 529, 1947.
79. AP. THOMAS y CULLUMBINE.—Lancet, 1, 899, 1947.
80. GOLDMAN, EGERBERG, WARE, EVANS y FISHKIN.—Arch. int. Med., 82, 125, 1948.
81. DAMESHEK, WEISSFUSE y STEIN.—Blood, 4, 338, 1949.
82. OSBORNE, JORDAN, HOOK y PSCHIERER.—Journ. Am. Med. Ass., 135, 1123, 1947.
83. BEN ASHER.—Am. J. Med. Sc., 217, 162, 1949.
84. SHULLEMBERGER, WATKINS y KIERLAND.—Journ. Am. Med. Ass., 139, 775, 1949.

- 85.—NABARRO.—Brit. M. J., 2, 622, 1949.  
 86. ALPERT, GREENSPAN y PETERSON.—Ann. Int. Med., 32, 393, 1950.  
 87. RODA, JIMÉNEZ DÍAZ y LINAZASORO.—Bull. Inst. Med. Res., 2, 179, 1949.  
 88. SABIN.—J. Exp. Med., 70, 67, 1939.  
 89. MACMASTER y HUDDACK.—J. Exp. M., 61, 783, 1935.  
 90. ENRICH y HARRIS.—J. Exp. Med., 76, 335, 1942; 81, 73, 1940.  
 91. OAKLEY, WARRACK y BATTY.—J. Path. a. Bact., 61, 179, 1949.  
 92. EHREICH, DRABKIN y FORMAN.—J. Exp. Med., 90, 157, 1949.  
 93. HARRIS y HARRIS.—J. Exp. Med., 90, 169, 1949.

### SUMMARY

The authors publish the first results obtained in the treatment of 14 cases of rheumatoid arthritis with nitrogen mustards; the improvement was seen in all cases and in nine of them it can be considered as extraordinary; the doses administered in the beginning, similar to those used in the Hodgkin and other diseases (5 injections of 0.1 mg. p. Kg.) appear excessive in these cases having produced anaemia and lasting leucopenias and in some cases thrombopenia. With the doses finally employed of 1 mg. every other day, 3 injections, similar results were seen, so far without complications.

It is considered that the results seen offer a promising horizon, and that it is necessary to pursue the study so as to adjust the doses, and understand the consequences in the long run.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser berichten über ihre ersten Erfahrungen mit Stickstoff-Senfgas, das sie in 14 Fällen mit rheumatoider Arthritis angewandt haben. Besserung wurde in allen Fällen festgestellt, in 9 derselben war sie ganz ausserordentlich. Die anfangs angewandten Mengen in der Höhe von 5 Injektionen zu 0,1 mg. pro Kg., wie man sie beim Hodgkin und ähnlichen Krankheiten verabreicht, scheinen in diesen Fällen zu gross zu sein und haben manchmal zu Anaemie und ständiger Leukopenie, auch wohl zu Thrombopenie geführt. Dagegen führten kleinere Mengen, 4 mg. jeden zweiten Tag verabfolgt, zu ähnlichen Erfolgen, aber bis jetzt ohne jegliche Komplikation.

Man ist der Ansicht, dass die Resultate für die Zukunft sehr viel versprechen, weshalb die Studien weiter fortgesetzt werden müssen, um die genaue Dosis festzulegen und die Dauerresultate kennen zu lernen.

### RÉSUMÉ

Les auteurs communiquent les premiers résultats obtenus dans le traitement de 14 cas d'arthritis rhumatoïde avec des moutardes nitrogenées. Dans tous les cas il y eut amélioration et dans 9 d'entre eux, celleci peut être considérée extraordinaire. Les doses administrées au commencement, similaires à celles employées dans le Hodgkin et autres maladies (5 injections de 0,1 mgr. p. Kg.), sem-

blent excessives dans ce cas car elles ont produit de l'anémie et des leucopenies durables et dans quelques cas une thrombopenie. Avec les doses dernièrement employées de 4 mgr. tous les deux jours, 3 injections, on a vu des résultats similaires sans complication jusqu'à maintenant.

On considère que les effets constatés offrent un horizon prometteur et qu'il faut continuer l'étude afin de régler les doses et de connaître les résultats à la longue.

### LEUCOTOMIAS TRANSORBITARIAS

J. J. LÓPEZ IBOR, L. MARTÍN SANTOS  
y M. PERAITA.

Clinica Neuropsiquiátrica del Hospital General. Madrid.

El uso de la vía transorbitaria para las leucotomías prefrontales fué propuesto por FIAMBERTI en el año 1937, es decir, un año después que las primeras publicaciones de EGAS MONIZ sobre tal intervención viesen la luz.

La idea no hizo fortuna, quedando confinada casi exclusivamente a Italia. Ha sido FREEMAN, en estos últimos años, el principal y más entusiasta defensor y propagandista de la misma.

Tal vía había sido con anterioridad manejada para otros fines (punción ventricular—DOGLIOTTI—, inoculación intracerebral de malaria—DUCOSTE—) en la actualidad completamente olvidados.

El empleo de la misma para la leucotomía se ha aceptado con muchas reservas y es considerada en muchos sectores médicos como una "extravagancia terapéutica". En efecto, su aceptación plantea, al menos teóricamente, toda una serie de problemas, pues si bien es de sencillísima técnica, resulta completamente ciega y de ejecución un tanto brutal. Parece, en principio, sumamente peligrosa por la incapacidad de controlar el corte y con ello la hemorragia. No obstante, la realidad nos demuestra todo lo contrario. Las estadísticas arrojan una mortalidad menor del 1 por 100, y por otro lado, juntamente con la inocuidad, se describen resultados terapéuticos halagüeños.

El presente artículo no tiene otro objeto que el estudiar, de forma sucinta, los resultados obtenidos en nuestros casos.

### I. TÉCNICA EMPLEADA.

En líneas generales hemos seguido la preconizada por FREEMAN. Como anestesia se ha empleado en todos los casos, menos en uno, el electroshock. Dos electrochoques con un intervalo de uno a dos minutos, realizando a continuación la sección en un lado; alrededor de los cuatro minutos después, nuevo electrochoque y sección en el lado opuesto.

En un caso se empleó el pentotal sódico. No hemos