

cial, hay motivos suficientes para estimar que la Crenoterapia coloca al organismo en condiciones de resistencia al shock anafiláctico y, por consiguiente, a las enfermedades alérgicas. La mejoría de muchas dermatitis, de accidentes vasculares, de trastornos neurosecretorios del tubo digestivo, etc., probarían este aserto.

Histamina, histaminasa.—DALE y LAIDLAW, en 1911, consiguieron reproducir el característico shock anafiláctico por la inyección de histamina en el animal, lo que hizo suponer a los autores la posible intervención de esta sustancia en el shock anafiláctico; posteriormente RAMIREZ y ST. GEORGE, en 1924, propusieron la desensibilización con histamina en los casos de reacciones alérgicas.

La histamina en la actualidad debe concebirse como una sustancia que es producto de la célula normal y que desempeña el papel de mediador químico del impulso nervioso, lo mismo que la simpatina y la acetilcolina. Está dotada de interesantes propiedades neurovasculares y no hay duda alguna que se encuentra ligada a los fenómenos alérgicos. La alergia parece ser una modalidad peculiar de reacción frente a la histamina y sustancias H.

En el tratamiento que se propone, se habla de desensibilización a la histamina, en el sentido de elevar la capacidad del organismo para destruir de un modo acelerado la histamina liberada en el shock alérgico. Se usan las soluciones de fosfato de histamina al 0.5 o/oo, con una dosis inicial pequeña, 0.25 cc., inyectada por vía intradérmica o subcutánea y elevando progresivamente las dosis, según las reacciones que el enfermo exprese. Los resultados que en el asma se han obtenido son absolutamente irregulares.

Histaminasa. En 1931, BEST y colaboradores demostraron que la histamina era destruida en el organismo por un enzimo, llamado histaminasa, que se encuentra en cantidades relativamente grandes en el intestino delgado y grueso, y en cantidades más moderadas en otros órganos. Actualmente la histaminasa se expende en forma de medicamento. Se trata de una materia de carácter proteico obtenida de la mucosa intestinal y capaz de destruir histamina y sustancias H.

ROTH y HORTON, con el objeto de cerciorarse de la actividad de la histaminasa, no ya in vitro cosa probada, sino en el hombre, procedieron en la forma siguiente: durante varios días se averiguó la tasa de la acidez gástrica a la inyección subcutánea de histamina. Varios días después que la cuantía de esta respuesta había sido exactamente determinada, se dió histaminasa por vía oral, 25 a 30 minutos antes de la inyección de histamina y se observó que prácticamente la hiperacidez gástrica quedaba abolida. De una manera semejante se probó la acción de la histaminasa administrada por vía intramuscular 30 minutos antes de hacerse la inyección de histamina, y también se comprobó que no existía secreción de jugo gástrico. En cierto modo, esta experiencia demuestra la acción de la histaminasa sobre la inhibición de la histamina, administrada al hombre por vía oral o parenteral.

Otras experiencias, sin embargo, han dado resultados negativos. GILBERT y colaboradores hicieron una preparación para observar los efectos en el bronquiolo; con una dosis de 3 mg. de fosfato de histamina se producía un cierre completo del lumen del bronquiolo; la preparación se observó durante 10 minutos, con el objeto de ver si se producía una relajación espontánea antes de agregar la droga. La histaminasa produjo una muy ligera dilatación de los bronquiolos contraídos bajo la acción de la histamina en 3 experiencias y no tuvo efecto en 2. Procediendo después a dar histamina

que estuvo en contacto con histaminasa por 24 horas y a 37°, la contracción de los bronquiolos se produjo en todos los casos, y las conclusiones de los autores son que la histaminasa es incapaz de prevenir la acción de la histamina en este tipo de experiencias.

En la Clínica, las referencias no son concordantes, pero hay un buen número de autores que aconsejan continuar en su empleo, para obtener una mayor experiencia, ya que la que hasta el momento se tiene, permite alentar alguna esperanza.

Tarantal. Bayer. Sustancias fisiológicas albuminosas obtenidas de mucosa intestinal. Ampolletas con 1 unidad y grageas con protección entérica con 5 unidades. Como unidad es considerada la cantidad capaz de detoxicar 1 mg. de clorhidrato de histamina en 24 horas a la temperatura de 37°.

Sales de potasio.—Presumiendo que los trastornos alérgicos fueran una forma de edema y que pudieran responder al tratamiento habitual de este estado, es decir, a la restricción de NaCl y a la administración de sales de K, es que se ha aconsejado tal tratamiento. Un dato más todavía en favor de esta interpretación podría ser el que deriva de los trabajos de FELDBERG, quien, en 1936, demostró que el K provoca la liberación de acetilcolina. Con este objeto se han ensayado en la Clínica, en diversos tipos de manifestaciones alérgicas, dietas pobres en NaCl, con o sin administración de sales de K. Se aconseja la implantación conjunta de las dos medidas y el KCl se administra durante las comidas en reemplazo del NaCl, en una solución al 25% en agua. Cada cucharadita contiene 1 g. de KCl. Se dan al enfermo 5 a 8 g. de esta sal por día. La tolerancia es bastante buena, pero los resultados, discutibles. Personalmente no hemos visto sino algunas pequeñas y transitorias influencias favorables.

Sales de Magnesio.—Se ha sugerido que el espasmo bronquial del asma sea debido a una hipomagneseemia. La determinación del magnesio en el suero sanguíneo de individuos asmáticos ha demostrado en realidad valores subnormales. Puede decirse que existe en este caso un trastorno del metabolismo del Mg. que podría ser un factor contribuyente en un cierto porcentaje de casos, pero no tiene los caracteres de un factor etiológico. El tratamiento por sales de Mg. puede, en este sentido, contribuir a los resultados generales de un tratamiento de fondo. Se administra el sulfato de magnesio por la vía parenteral, en la forma indicada en la página 418.

CAPITULO XVII

TARAPÉUTICA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

GENERALIDADES

El organismo vivo, en condiciones normales, está en constante adaptación con el medio que lo rodea. Esta capacidad de adaptación no recibe exigencias extremas y las condiciones de equilibrio se establecen en la forma que desde el punto de vista clínico no alcanzan a adquirir una expresión. En la enfermedad, las cosas pasan de un modo diferente; se trata de condiciones materialmente alteradas que producen un desequilibrio necesario para afrontar las nuevas condiciones recién creadas por el agente mórbido, terminando el proceso ya sea por un reajuste a las condiciones anteriores o por la muerte.

Los agentes mórbidos que ahora nos interesan son los microorganismos causantes de las enfermedades infecciosas. Son las interacciones producidas entre ellos y el huésped infectado, las que constituyen los fundamentos de toda Terapéutica racional en este capítulo.

DEFINICIONES.—**Infección** es el acceso de un microorganismo a otro organismo o huésped, su ulterior desarrollo en los tejidos de éste con la consiguiente injuria tisular y el estallido de las reacciones concomitantes del organismo que las padece.

La enfermedad infecciosa está constituida por el conjunto de las reacciones inducidas en los tejidos del huésped por los microorganismos infectantes.

Inmunidad.—Es la capacidad heredada o adquirida que posee un organismo de dominar el desarrollo de gérmenes patógenos o de inhibir la acción de sus toxinas. Es, por consiguiente, la falta de susceptibilidad o la resistencia, en otras palabras, a la enfermedad producida por microorganismos.

Inmunidad antitóxica y antimicrobiana.—Las células microbianas ejercen acción deletérea sobre el huésped infectado por intermedio de sus toxinas o directamente por sus propios cuerpos microbianos, o por ambos a la vez. La inmunidad antitóxica está constituida por la presencia, en cantidad variable pero importante, de elementos de neutralización de las toxinas y siendo éstas verdaderos antígenos corresponde a aquéllos la calidad de anticuerpos. De estos antígenos, los más conocidos son: la toxina escarlatina, la toxina estafilocócica, la toxina diftérica, la toxina tetánica, la toxina botulínica, la toxina *Perfringens*, la toxina *Oedemaciens*, etc. Es la toxina microbiana una sustancia que difunde al medio líquido en que crece una especie bacteriana toxigena. Su acción tóxica depende de un grupo químico mal conocido que tiene la propiedad de fijarse de manera indisoluble en las células y tejidos. Es así como queda constituida la injuria tisular de que hemos hablado. Cuando la cantidad de toxinas que adhiere a las células del huésped es restringida y subletal, las reacciones quedan orientadas hacia la inmunidad. Si se repite el mismo hecho y siempre a dosis subletales, producen las reparaciones consiguientes y las células y tejidos disponen de tiempo suficiente para operar la inactivación de la to-

xina y liberar a la sangre circulante un anticuerpo que en tal caso es la antitoxina. Esta es la inmunidad antitóxica.

Si es fácil comprender el mecanismo de una inmunidad antitóxica, en cambio, el proceso de la inmunidad antibacteriana nos aparece como un fenómeno extraordinariamente más complejo. El antígeno en este caso lo constituye la célula microbiana y sus endotoxinas. Los animales que reciben estos antígenos de un modo espontáneo o experimental, reaccionan con la formación de diversos elementos que pueden ser evidenciados en determinadas condiciones en la sangre circulante. Mencionaremos así las aglutininas, precipitinas, opsoninas, lisinas microbianas y bacteriotropinas. Parece que aglutininas y precipitinas sean un mismo anticuerpo. Su acción se manifiesta por modificaciones de orden físico-químico, es decir, por una disminución de la estabilidad de la suspensión microbiana tratada por estos anticuerpos o, como se dice en jerga bacteriológica, por una disminución de la fase dispersa de los productos microbianos.

Lisinas, opsoninas, bacteriotropinas, ofrecen un mecanismo más complejo. Son los auxiliares más eficaces de la defensa celular y permitirían, en último término, que el germen infectante se haga susceptible a la digestión y destrucción, facilitando así la fagocitosis.

El tratamiento de las enfermedades infecciosas requiere el acabado conocimiento de estos procesos, que deben ser tenidos constantemente en cuenta. Uno de los factores utilizables con mejores resultados en la Terapéutica de este grupo nosológico es el que se refiere al respeto con que el médico debe considerar el espontáneo desarrollo de los fenómenos inmunitarios y es su obligación más imperiosa colocar a todo organismo que padece de una enfermedad infecciosa en las condiciones más aptas al apropiado desarrollo de sus naturales defensas, lo cual constituye lo que llamaremos las medidas generales de tratamiento de las enfermedades infecciosas, y que se refieren en particular a la higiene general del enfermo, a la dieta, al reposo y a la regulación, por fin, de todos los elementos ambientales. En el mismo acápite cabe hacer presente que dispone el médico de elementos de probada eficacia para elevar la inmunidad de un modo importante, facilitando o provocando decisivamente, como sucede en muchos casos, la curación.

Por último, señalamos también la opción del médico al empleo de agentes quimioterapéuticos cuya acción está dirigida a modificar la virulencia, la estructura antigénica, el metabolismo o las condiciones biológicas del agente infectante.

El empleo eventual de los tres procedimientos de Terapéutica que hemos enunciado no tiene cabida en todos los tipos de enfermedades infecciosas. Es indudable que en muchos casos se nos presentará esta oportunidad; podemos mencionar como ejemplo la neumonía, donde el agente quimioterapéutico, la sulfapiridina o sus derivados, constituyen el mejor agente; pero donde también es necesario agregar un acápite sobre las condiciones generales en que debe ser tratado el enfermo y donde también, en determinadas circunstancias sería del caso actuar sobre la inmunidad, combinando los dos procedimientos anteriores con el empleo de la sueroterapia.

Las enfermedades infecciosas producidas por Protozoos no disponen de los agentes terapéuticos mencionados para modificar la inmunidad del huésped infectado y su tratamiento queda acantonado exclusivamente al empleo de la quimioterapia y de los mismos principios higiénicos ya nombrados. Es por esto que haremos una neta separación dentro de este capítulo entre las afecciones protozoarias y aquellas enfermedades infecciosas producidas por virus y bacterias.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS A PROTOZOOS

SIFILIS

GENERALIDADES.—Para la mejor comprensión del problema del tratamiento de la sífilis se hace necesario dar algunas nociones generales acerca de la enfermedad. La sífilis es una infección de tendencia eminentemente crónica producida por la Espiroqueta pálida y capaz de manifestarse por una sintomatología extraordinariamente variada según el período y la localización de la enfermedad. La primera manifestación clínica visible de la enfermedad es el chancro; el agente, la espiroqueta, se multiplica en esta lesión primaria, invade los linfáticos y alcanza el torrente circulatorio. Cuando el número de espiroquetas en circulación es suficientemente alto, aparecen manifestaciones características del estado que llamamos secundario. Pronto un proceso de espontánea curación tiene lugar en el chancro. En este momento, el individuo infectado desarrolla al máximo sus mecanismos de defensa y es enorme el número de espiroquetas destruidas. Quedan, sin embargo, algunos nidos de gérmenes que serán los responsables de las ulteriores recidivas que la enfermedad va a presentar. Nos encontramos entonces en el período latente que en esencia está constituido por la desaparición de toda manifestación clínica, excepto la positividad de las reacciones serológicas. Este período latente ofrece la particularidad de presentar de un modo disimulado, es decir, de un modo imposible de descubrir al examen clínico más acucioso, pequeñas alteraciones de carácter degenerativo en el parénquima de uno o más órganos, con el reemplazo consiguiente por tejido fibroso.

La duración de este estado latente es muy variable, pero puede asegurarse que en un 40% de los casos termina el período de latencia con la aparición de manifestaciones de terciarismo. Es conocido el hecho que en un pequeño porcentaje de casos una sífilis no tratada puede terminar sin las graves manifestaciones terciarias tardías propias de la enfermedad. Como el número de estos casos es relativamente pequeño y como por otro lado está perfectamente establecido que un tratamiento bien conducido pone a salvo al enfermo, prácticamente en la totalidad de los casos, de estas mismas graves complicaciones tardías de la sífilis, es que la actitud expectante no sólo no es concebible, sino que es terminantemente condenable.

Quimioterapia de la sífilis

MERCURIO.—GENERALIDADES. El mercurio ha sido usado por siglos en el tratamiento de la sífilis y constituyó su único medicamento hasta los descubrimientos de EHRLICH sobre los arsenobenzoles. La acción antisifilítica del mercurio, en consecuencia, está probada por esta larguísima experiencia, y si bien su actividad no es en modo alguno comparable a la que ofrecen los nuevos agentes quimioterápicos, constituye todavía hoy día un buen coadyuvante en el tratamiento de los diversos períodos de la sífilis.

MODO DE ACCION.—Ya casi no se puede discutir que el mercurio no es directamente espiroquetocida. La modificación de las lesiones sifilíticas bajo la acción del mercurio es un hecho evidente; pero no lo es menos también que la espiroqueta puede ser mostrada en condiciones relativamente inalteradas dentro de las mismas. La acción antisifilítica del mercurio es un hecho innegable, como ya lo dijimos, pero es también bas-

tante débil, como lo hacen comprender estos fenómenos. Tal vez sea más propio hablar en el caso del mercurio de una acción simplemente treponemostática.

PREPARACIONES MERCURIALES.—El mercurio puede ser administrado por las más diversas vías: cutánea, oral y parenteral.
Vía cutánea.—Para la administración por vía cutánea disponemos de la pomada mercurial.

Pomada mercurial (F. Ch. III): Debe contener 30% de mercurio (límites 29 a 31%):

| | |
|------------------------------|--------|
| Mercurio | 300 g. |
| Lanolina | 150 g. |
| Sebo | 200 g. |
| Manteca benzoinada | 350 g. |

Es el procedimiento más antiguo. La fricción mercurial constituye una vía cómoda, indolora y barata para hacer un tratamiento. Por lo demás, la absorción del medicamento por esta vía se hace en óptimas condiciones y es perfectamente sabido de todos los sifilógrafos que la impregnación mercurial se alcanza en muy buena forma. Se prescribe a dosis media para el adulto de 3 o 4 g. en la forma medicamentosa de papelillos. Por ejemplo:

Rp./
Pomada mercurial of. 4 g.
Para un papel, iguales XX.
Tr.: fricciones.

La técnica de la aplicación consiste simplemente en elegir diariamente una distinta superficie corporal para hacer la fricción, de modo de evitar la repetición en días sucesivos en una misma zona cutánea. Podrán usarse la cara anterior de los antebrazos, la cara anterior y externa de los muslos, el lado derecho y el lado izquierdo del tronco.

Vía oral.—Es la menos usada y puede decirse que paulatinamente han ido desapareciendo las numerosas preparaciones de mercurio metálico o sales de mercurio que otrora se usaron con muchísima frecuencia en el tratamiento de la sífilis. En esta situación sólo cabe mencionar: el **protoioduro de mercurio**, que se prescribe a dosis medias de 1 cg. junto con las comidas, pudiendo llegarse a 3-4 cg. por día, y el **biioduro de mercurio**, que se administra a las mismas dosis y que entra en la composición del **jarabe de Gibert** (no oficial), cuya fórmula es:

| | |
|--------------------------------|---------|
| Biioduro de mercurio | 0,50 g. |
| Ioduro de potasio | aa. |
| Agua destilada | 25 cc. |
| Jarabe simple | 950 cc. |

Cada cucharada contiene entonces 50 cg. de ioduro de potasio y 1 cg. de biioduro de mercurio.

Mercurio biioduro (F. Ch. III). Ioduro mercuríco, ioduro rojo de mercurio; polvo cristalino de color rojo escarlata, inodoro insípido, casi insoluble en agua, soluble en 130 partes de alcohol y en 35 partes de alcohol hirviente; es soluble en solución de ioduro de potasio, algo en éter, en cloroformo, glicerina, vaselina y en aceites.

Sus soluciones son incoloras.
D. M. S.: 0,02 g.; D. M. D.: 0,06 g.

Vía intramuscular.—La vía intramuscular es de las menos apropiadas. Los depósitos de mercurio sufren una absorción sumamente irregular y son causa frecuente de intoxicaciones terapéuticas.

Se emplean: el **aceite gris**, que no es otra cosa que una suspensión de mercurio en lanolina y aceite de vaselina medicinal, en una proporción del 40% de la mezcla. Cada cc. de aceite gris contiene 40 cg. de mercurio metálico. Se administra con ayuda de la jeringa de BARTHELEMY, donde cada cc. se encuentra dividido en 40 partes y, por consiguiente, cada raya de la jeringa equivale a 1 cg. de mercurio metálico. La dosis media para el adulto es de 8 a 10 cg. de mercurio metálico en inyección semanal.

Puede emplearse también para la vía intramuscular el salicilato de mercurio, en fórmulas como la siguiente:

Rp./
Salicilato de mercurio 0,5 g.
Vaselina líquida esterilizada 10 cc.

Cada cc. contiene 5 cg. de salicilato de mercurio. Inyección semanal o bisemanal por vía intramuscular.

Vía endovenosa.—Para la vía endovenosa prácticamente sólo disponemos del **cianuro de mercurio**, que contiene 79% de mercurio metálico. Se emplean las soluciones acuosas al 1%, en cantidad de 1 cc., fraccionando las dosis iniciales en ¼, ½, ¾ y 1 cc. sucesivamente. Las ventajas de la vía endovenosa se refieren a que es más rápidamente efectiva y su eliminación también es más rápida, a que las manifestaciones de intolerancia son menos frecuentes y cuando ellas se presentan son también menos graves; las inyecciones no producen dolor alguno. Los inconvenientes, por otro lado, son los inherentes a la vía empleada: eventual formación o producción de trombosis de las venas, siendo frecuente que al cabo de algunas series de estas inyecciones los vasos queden inutilizados. Obliga además el tratamiento endovenoso a hacer inyecciones diarias, lo que en general sólo es posible en individuos hospitalizados.

Mercurio cianuro (F. Ch III): Prismas incoloros, inodoros, de sabor metálico nauseoso, soluble en 13 partes de agua fría, en 3 partes de agua hirviendo, en 12 de alcohol frío y en 4 de alcohol hirviende. Es soluble en glicerina y muy poco soluble en éter.

D. M. S. (en inyectables): 0,01 g.; D. M. D. (en inyectables): 0,02 g.

Solución inyectable de cianuro de mercurio (de la F. Ch. III):

Cianuro de mercurio 10 g.
Cloruro de sodio 6,5 g.
Agua 1000 cc.

TOXICIDAD.—El mercurio da lugar a la producción de 3 tipos de intoxicaciones: la forma aguda provocada por la absorción masiva de una sal mercurial; la forma crónica, de los individuos que en la industria manipulan mercurio y de los obreros de las minas de mercurio; por último, la intoxicación terapéutica, que es la que por el momento nos interesa, llamada también la forma subaguda (sobre el tratamiento de la intoxicación mercurial aguda véase más adelante).

La **intoxicación mercurial subaguda** se caracteriza por dos clases de síntomas: la estomatitis y la colitis mercurial.

Estomatitis.—La estomatitis es la complicación más frecuente de esta terapia. Se presenta precoz o tardíamente, según la susceptibilidad del sujeto y se anuncia por algunos síntomas prodrómicos, consistentes en gusto metálico de la boca, sensación de dientes dolorosos y encías también dolorosas. Al examen de la cavidad bucal, la mucosa gingival se presenta roja y tumefacta. Es condición sine qua non para la aparición de esta estomatitis la presencia de piezas dentarias en malas condiciones. Una cavidad bucal séptica es siempre la condición determinante del estallido de la estomatitis mercurial. No ofrecen, por consiguiente, oportunidad para ella los niños antes de la dentición ni los individuos desdentados. Estalla en general a nivel de los molares inferiores, por el acúmulo de saliva con alto contenido de mercurio. Si el tratamiento no es suprimido oportunamente, las lesiones inflamatorias hasta aquí observadas se agravan rápidamente, llegando a la ulceración y a la necrosis, con tendencia invasiva de los tejidos profundos, aun del esqueleto. El tratamiento preventivo consiste en cuidados previos de la dentadura, antes de iniciar todo tratamiento mercurial, y el tratamiento curativo, en la supresión temporal o definitiva del mercurio y en la higiene apropiada de la boca, haciendo especial hincapié

en la expulsión de la saliva con ayuda de colutorios y gargarismos con suero fisiológico o diluciones débiles de permanganato de potasio (1/4000). Se alcanza así un doble objeto: el primero es disminuir al máximo el contacto de la mucosa bucal con una saliva con alto tenor de mercurio y el segundo, evitar la deglución de esta misma e impedir así una falsa eliminación de la sustancia.

Colitis mercurial.—El mercurio se elimina por la mucosa intestinal y especialmente por el intestino grueso. Una exagerada eliminación provocada, en el punto de salida, lesiones inflamatorias que pueden ir a la ulceración y que se manifiestan por los síntomas propios de una colitis: aumento del número de deposiciones, heces sanguinolentas, presencia de mucus y dolor de tipo cólico. Es un accidente que en general carece de gravedad, que cede rápidamente a la suspensión del medicamento y en el que encuentran indicación los opiáceos y el carbonato y subglato de bismuto.

Accidentes raros.—Las **nefritis** constituyen una contraindicación al empleo del mercurio; pero en general a dosis terapéuticas el riñón sano tolera en buenas condiciones la medicación. Es excepcional encontrar en la literatura verdaderos casos de nefritis como manifestación única y primitiva de una cura mercurial. Del mismo modo algunos autores refieren la eventual aparición de **manifestaciones cutáneas** en el curso de las curas mercuriales: erupciones eczematosas, urticarianas, purpúricas, morbiliformes y otras. No hemos tenido ocasión de observar tales accidentes.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.—El valor terapéutico del mercurio en el tratamiento de la sífilis, ya lo dijimos, es escaso. Los tratamientos vigorosos exigen la administración de medicamentos más activos. Por consiguiente, su empleo en los casos de sífilis reciente, primaria y secundaria y de sífilis latente, no está indicado. Puede eventualmente constituir un coadyuvante para el reemplazo de medicamentos más activos en las curas plurimedicamentosas. En cambio, en el tratamiento de sífilis antiguas, terciarias sobre todo, con lesiones de los parénquimas o del sistema cardiovascular, donde en razón de las localizaciones mismas de la afección no resulta prudente la administración de medicamentos activos por el temor de reacciones terapéuticas del tipo de las de HERXHEIMER, los mercuriales, en razón misma de su escasa actividad, constituyen una medicación apropiada que permite preparar el campo al empleo de medicaciones más energías.

BISMUTO.—GENERALIDADES.—El bismuto fué introducido en la Terapéutica antisifilítica en 1921 a raíz de los trabajos de LEVADITI y SAZERAC. Sin embargo, la idea de que este metal pudiera constituir un elemento útil en el tratamiento de la sífilis fué ya concebida a fines del siglo pasado por BALZER (1889), quien inició una serie de experiencias en perros destinadas previamente a averiguar la tolerancia a algunas sales de bismuto. Una desgraciada coincidencia, la aparición de una queratitis intersticial, hizo que dicho autor la interpretara como una manifestación tóxica directa del bismuto y concluyera desechándolo. Fué necesario que transcurrieran muchos años (1913) para que dos autores franceses, SAUTON y ROBERT, estudiaran nuevamente la acción treponemocida del bismuto. Pero estos trabajos quedaron inconclusos por el estallido de la Gran Guerra Mundial y sólo fueron realizados en su integridad por LEVADITI y SAZERAC, como ya dijimos.

MECANISMO DE ACCION.—Tampoco conocemos el exacto mecanismo de acción del Bismuto. Los experimentos in vitro no demuestran una

acción treponemíca, ni siquiera treponemostática, aún a concentraciones extraordinariamente altas. Pero LEVADITI demostró, siempre in vitro, que agregando a la preparación órganos o extractos de los mismos (hígado, riñón y otros) y manteniéndola a la estufa a 37°, se producía una acción treponemíca. Este efecto, como se sabe no difiere en nada de lo observado años antes por EHRlich con los arsenicales. Supone LEVADITI que el bismuto actúa por intermedio del bismógeno, elemento derivado de los tejidos, que se convierte en una forma activa, que él denomina bismoxil.

La acción antisifilítica del bismuto se ejerce en presencia de cantidades extraordinariamente pequeñas de bismuto metal y las alteraciones morfológicas de la espiroqueta hasta su lisis total, así como la cicatrización del chancro, son hechos de toda evidencia en la bismutoterapia del chancro sifilítico. Del mismo modo, el bismuto ejerce una neta acción sobre las manifestaciones secundarias de la sífilis y opera una reversión también clara sobre las reacciones serológicas.

Es importante agregar a estas acciones los hechos experimentales anotados por KOLLE: el bismuto inyectado en la oreja del conejo previene el desarrollo de las lesiones escrotales producidas por la inoculación de la espiroqueta pálida y en tanto que los depósitos de bismuto estén presentes, las manifestaciones sifilíticas no hacen su aparición. La extirpación quirúrgica del depósito de bismuto va seguida a corto plazo de las primeras manifestaciones de desarrollo de la infección sifilítica. Esto es lo que se denomina la "inmunidad química" que el bismuto confiere. Estos hechos han sido también confirmados en la práctica por sifilógrafos europeos, manteniendo individuos expuestos a la infección bajo tratamiento bismútico e impidiendo así la aparición de la enfermedad.

PREPARACIONES DE BISMUTO.—Se emplean las sales de bismuto, sean ellas solubles o insolubles. Al hablar de sales solubles, éstas pueden serlo en agua, aceite o en otros medios. En realidad, las preferencias de la gran mayoría de los médicos están por el empleo de las suspensiones de sales insolubles de bismuto. Las ventajas que el empleo de sales solubles podría tener, esto es la rapidez de la impregnación por bismuto del organismo y su eliminación consiguientemente también más rápida, significan en último término mayor toxicidad. En su acción terapéutica, esta rapidez de acción por el bismuto carece en realidad de interés. Hemos visto que sus efectos se operan por la presencia de pequeñas cantidades de bismuto metal que crean una acción realmente del tipo catalítico y que, en cambio, resulta evidentemente más útil el mantenimiento de una impregnación por un período más largo, como es el que proporcionan las sales insolubles. Ha sido demostrado por algunos autores (IRGANG, ALEXANDER y SALA) que la inyección endovenosa de sales solubles de bismuto en agua no acelera la cicatrización de las manifestaciones secundarias de la sífilis y carece de acción demostrable sobre las reacciones serológicas. Las preparaciones de bismuto más corrientemente usadas son las que anotamos en el cuadro siguiente:

| Nombre de la sal | Contenido en Bi metálico | Dosis en g. | |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------------|--|
| Hidróxido de bismuto | 86,3% | 0,10 a 0,20 bisemanal | INSOLUBLES Se emplean en suspensión oleosa de aceite de olivas. |
| Iodobismutato | 64 % | 0,20 bisemanal | |
| Salicilato de bismuto | 23 % | 0,30 a 0,40 bisemanal | |
| de quinina | | | LIPOSOLUBLES El iodobismutato de quinina se solubiliza en aceite por adición de lecitina. |
| Canfo-carbonato básico de bismuto | 37 % | 0,10 bisemanal | |
| Iodobismutato de quinina | 23 % | 0,20 bisemanal | HIDROSOLUBLES Iodobismutato de quinina se solubiliza en agua por adición de uretano y citrato de sodio. |
| Tartrobismutato de sodio y potasio | 41 % | 0,10 bisemanal | |
| Iodobismutato de quinina | 23 % | 0,20 bisemanal | |

Bismuto hidróxido (F. Ch. III): Debe corresponder por lo menos a 96% de Bi₂O₃. Se obtiene por precipitación del nitrato de bismuto con hidróxido de sodio en exceso, en presencia de glicerina. Polvo blanco, inodoro, suave, insípido, insoluble en agua, alcohol y éter.

Bismuto salicilato (F. Ch. III), salicilato básico de bismuto. Debe corresponder por lo menos a 62% de Bi₂O₃. Se obtiene, tratando el carbonato de bismuto suspendido en agua y en caliente, por el ácido salicílico. Polvo blanco, amorfo, inodoro, insípido e inalterable al aire. Es casi insoluble en agua fría; por prolongada ebullición en agua, se disuelve una porción del ácido salicílico, formándose un salicilato más básico. Es insoluble en alcohol y glicerina y parcialmente soluble, con descomposición, en los ácidos nítrico y clorhídrico.

Quinina iodobismutato (F. Ch. III): Debe contener entre 20,5 y 24% de bismuto, por lo menos 56% de iodo y no menos de 15,5% de quinina anhidra. Polvo de color rojo vivo, liviano, de sabor amargo. Es insoluble en agua, pero se descompone parcialmente por contacto prolongado o por ebullición, dejando un residuo de oxioduro de bismuto; es muy soluble en acetona.

| | |
|--|----------|
| Suspensión inyectable de hidróxido de bismuto (F. Ch. III): | |
| Hidróxido de bismuto | 100 g. |
| Lanolina | 30 g. |
| Guayacol | 20 g. |
| Aceite de olivas neutralizado y esterilizado | 1000 cc. |
| Suspensión inyectable de iodobismutato de quinina (F. Ch. III): | |
| Iodobismutato de quinina | 100 g. |
| Lanolina | 30 g. |
| Guayacol | 50 g. |
| Aceite de olivas neutralizado y esterilizado c. s. p. | 1000 cc. |

POSOLOGIA.—La posología se regula a base de la cantidad de bismuto metal de la sal empleada, calculándose que en los tratamientos vigorosos es necesario administrar 15 a 30 cg. de bismuto metal por semana, en series de 4 a 8 semanas.

VIAS DE ADMINISTRACION.—Por las consideraciones que ya hemos hecho respecto al empleo de sales solubles e insolubles, se comprende bien que la vía clásica de administración del bismuto sea la vía intramuscular. Sólo en los últimos años comienza a ensayarse la vía oral con la administración de una preparación soluble.

Vía oral.—SOBISMINGOL. En 1933, HANZLIK intentó la preparación de una forma de bismuto utilizable por la vía oral. A esta preparación se le ha dado el nombre no comercial de Sobismingol. Se trata de una forma compleja y mal definida del bismuto. Para la administración oral, se usa una masa semisólida, que se obtiene por la interacción de 2 g. de bismuto sódico, 4 g. de triisopropanolamina y 1 cc. de propilenglicol. Esta masa contiene 19,7% de bismuto metal. Es soluble en agua y en alcohol y parcialmente soluble en acetona, cloroformo y éter. Con la experiencia que ya existe sobre el producto se puede asegurar que sus condiciones de absor-

ción son satisfactorias y han sido determinadas por el control de las manifestaciones tóxicas, tanto en la experimentación en animales como en el hombre. La inyección intramuscular de Sobisminol no es ya demostrable radiológicamente al término de una hora, lo que quiere decir que la Terapéutica con este producto no va a la formación de los llamados depósitos de bismuto. Con respecto a la absorción por el tubo digestivo puede establecerse que en la experiencia, aproximadamente el 50% de la solución se absorbe en un plazo de 1-8 horas en la preparación de ligadura del intestino.

Efecto antisifilítico.—El autor, HANZLIK, sostiene que el efecto curativo de su preparación es aproximadamente igual que el de cualquiera otra preparación de bismuto. MEININGER y BARNETT hacen presente la desaparición de las espiroquetas en 29 casos de sífilis primaria en un plazo medio de 4 días con un tratamiento de 3 cápsulas de Sobisminol, 3 veces al día.

Posología.—Se emplean cápsulas de Sobisminol que representan cada una 150 mg. de bismuto metálico. Para el adulto se administran 2 a 3 cápsulas, 3 veces al día, en suficiente cantidad de agua. La dosis para el niño es de 1 cápsula 3 veces al día.

Tratándose de un medicamento que cuenta con tan corto período de experiencia clínica, nada puede establecerse de definitivo; pero no puede negarse el interés que tiene. Hasta ahora el obstáculo había sido insalvable, debido a que el tubo digestivo no absorbe prácticamente las sales de bismuto corrientemente usadas. La nueva fórmula de HANZLIK se demuestra activa y admite una comparación favorable con cualquiera de las otras fórmulas de administración del bismuto. La Terapéutica oral simplifica el tratamiento de la sífilis y si en los años venideros se confirmaren los datos que hasta este momento poseemos, no cabe duda alguna que la contribución de HANZLIK habrá sido altamente beneficiosa. Sin embargo, no podrá escapar al juicio del lector el peligro que significa colocar a la disposición del enfermo un medicamento antisifilítico administrable por vía oral y que podría ser usado fuera del control del médico. Su empleo indiscriminado en el período agudo de la sífilis tiene necesariamente que conducir a graves peligros para la salud pública.

Sobisminol mass. Cutter, Lilly, Squibb. Cápsulas con 0,75 g., que representan 15 mg. de bismuto.

Sobisminol solución. Cutter, Lilly, Squibb. Ampolletas con 1 y 2 cc.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.—Si tomamos en conjunto todos los casos de sífilis, desde el período inicial de la infección hasta los períodos más tardíos de localizaciones viscerales y aún nerviosas, es seguro que para todos ellos el medicamento más corrientemente empleado es el bismuto, y esto por dos razones: desde luego, porque el medicamento es altamente eficaz y en comparación con el más activo de los agentes quimioterapéuticos de la sífilis, la Arsfenamina (606), su acción sólo es ligeramente inferior y, porque por otro lado carece de los peligros de los arsenicales. Es, en una palabra, el agente antisifilítico mejor tolerado y sus indicaciones se encuentran en el tratamiento de todos los períodos de la sífilis. Es de rutina la administración combinada de bismuto con arsenicales en el tratamiento de las sífilis recientes, primarias y secundarias, lo es de rutina también en las sífilis latentes en combinación con el arsénico y es de regla su empleo en la sífilis tardía, terciaria, de las más variadas localizaciones. Representa en estas últimas seguramente el mejor instrumento de combate, justamente por aquello de ser suficientemente activo y de ofrecer un riesgo bajo de toxicidad. El bismuto reemplaza con ligeras des-

ventajas al arsénico en el tratamiento de las sífilis recientes en los casos de intolerancia global por los arsenicales. Reemplaza también a los arsenicales en los mismos períodos de la sífilis en casos de individuos debilitados o de edad avanzada para los cuales el arsénico está contraindicado. Lo reemplaza asimismo en los casos de arseno-resistencia.

Teniendo presente los hechos señalados por KOLLE y que denominamos "inmunidad química" de la sífilis, podría deducirse, por último, otra indicación: un tratamiento bismútico renovado en intervalos de 3, 4 o 5 meses mantendría al hombre en un estado refractario, cuya importancia profiláctica es digna de tomarse en cuenta. FOURNIER ha insistido sobre este punto: manteniendo la impregnación de animales con tartrobismutato de potasio y sodio (sal de COWLLEY), inoculaciones sucesivas de treponemas no prendieron ni tampoco se comprobó un microbismo latente.

Las contraindicaciones en realidad son muy escasas; aún en pacientes con alteraciones renales discretas es de regla que el bismuto se tolere bien y sólo en los casos en que por la acción del medicamento la lesión renal pareciera progresar estaríamos obligados a interrumpirlo.

TOXICIDAD.—Los accidentes a que el bismuto da lugar son raros y de escasa gravedad. El medicamento es muy poco tóxico. Anotamos los más frecuentes.

Grippe bismútica.—En ciertos individuos, una dosis de bismuto les produce elevación térmica, malestar general, abatimiento, cefaleas y en general un conjunto sintomatológico que semeja a los pródromos de la grippe. Estas manifestaciones se presentan a las 24-48 horas de la inyección y ceden espontáneamente sin tratamiento alguno. Estos síntomas carecen de gravedad y en modo alguno contraindican la continuación de la cura.

Estomatitis bismútica.—No es propiamente una estomatitis. Se reduce casi exclusivamente a la aparición del ribete gingival, que no es otra cosa que una línea de obscurecimiento marginal de las encías, de color grisáceo, debido al depósito de pequeñas partículas de bismuto metal en la red capilar más superficial. Este ribete gingival es, más que un accidente tóxico, un exponente de la impregnación de bismuto del organismo.

En el resto de la cavidad bucal, en la cara interna de las mejillas, a veces en la mucosa lingual, aparecen manchas pigmentadas, también un color gris pizarra o azulejas que semejan muy de cerca a la pigmentación de la argiria. Es absolutamente infrecuente observar que estas pequeñas manifestaciones bucales de la administración continuada del bismuto alcancen a un grado de inflamación que merezcan el verdadero nombre de estomatitis, como en el caso del mercurio. Estos hechos han sido señalados sólo excepcionalmente y también, como en el caso del mercurio, basta, para prevenirlos, una acuciosa higiene de la cavidad bucal.

Como manifestaciones raras de toxicidad del bismuto mencionaremos los pocos casos señalados en la literatura de agranulocitopenia bismútica y de erupciones cutáneas proteiformes (rash escarlatíniforme y morbiliforme).

El bismuto, puede decirse, que no es tóxico para el riñón, como ya lo hicimos presente al hablar de las contraindicaciones; a menos de observarse una manifiesta agravación de una afección renal preexistente, el bismuto puede ser administrado en riñones ligeramente alterados.

El accidente más frecuente, pero que no es imputable directamente al medicamento, es el que se refiere al dolor en el sitio de la inyección y a

la formación de abscesos y necrosis por defectos de la reabsorción del mismo. Esto, que es una eventualidad común a toda inyección intramuscular, se observa quizás con mayor frecuencia con preparados de bismuto, sea porque ellos constituyen el medicamento usado en mayor escala por esta vía, sea porque en ciertas circunstancias el depósito de bismuto colocado en la proximidad de una arteria produce la trombosis de la misma e impide la ulterior absorción de la sustancia.

Caquexia bismútica.—Han sido descritos algunos hechos cuya explicación hasta el momento no es satisfactoria. Individuos sometidos a tratamientos prolongados de bismuto presentan al cabo de algún tiempo un decaimiento de su estado general, con pérdida de peso, marcada adinamia y, en conjunto, el aspecto de una afección caquetizante. Ha sido denominado esto la caquexia bismútica y se supone que entra en juego una acción tóxica no sistematizada del medicamento, que se ejercería probablemente en todas las esferas del metabolismo.

Con respecto al empleo oral del bismuto, Sobisminol, la toxicidad del preparado, en términos generales, no es mayor que para las otras formas de administración, pero da lugar a manifestaciones gastrointestinales leves o de mediana intensidad en el 65% de los casos; éstas se expresan como sensación de plenitud, náuseas y ocasionalmente vómitos. Un estudio de la toxicidad de los ingredientes del Sobisminol, esto es, de la triisopropolanolamina y del propilenglicol, ha sido hecho y puede considerársela como prácticamente despreciable.

IODICOS.—GENERALIDADES. Los iódicos fueron introducidos en el tratamiento de la sífilis hace aproximadamente un siglo; cuando RICORD demostró su valor en las manifestaciones tardías de la misma. Rutinariamente el mercurio y el iodo fueron empleados exclusivamente en el tratamiento de la enfermedad hasta el descubrimiento de los arsenobenzoles por EHRlich en 1910. Hasta el momento, nadie ha podido demostrar que el iodo sea una droga con acción treponemocida, ni siquiera treponemostática; pero su efecto como coadyuvante en el tratamiento de la sífilis es un hecho universalmente aceptado.

MODO DE ACCION.—Reproducimos textualmente la opinión de JOBLING y PETERSON a este respecto: "no es difícil explicar por qué grandes gomas desaparecen rápidamente cuando el paciente se encuentra bajo la acción de los iódicos. Ello es debido al hecho de que los radicales grasos no saturados, que inhiben la autólisis, se saturan con el iodo. Tan pronto como esto ocurre, los fermentos que se encuentran presentes entran en actividad, la autólisis tiene lugar y el tejido necrótico es absorbido. Aquí también la acción local de los fermentos se hace menos difícil por la reducción del antienzimo en la sangre circulante. Hay que hacer presente, en consecuencia, que los iódicos no son tan efectivos en las etapas precoces de la sífilis cuando la necrosis de los tejidos no es evidente".

Sobre la reacción de Wassermann, los iódicos carecen de eficacia.

PREPARACIONES DE IODO.—Se pueden emplear: el iodo metálico, las sales de iodo y los aceites iodados. Los primeros y los últimos en la práctica han sido abandonados; se usan exclusivamente hoy día las sales de metales alcalinos, yoduro de sodio y yoduro de potasio. En su acción antisifilítica, ambas sales son igualmente activas; la escuela francesa, sin embargo, estima que el yoduro de potasio es irreemplazable, que no actúa sólo

como iódico, ni como sal de potasio, sino que es la sal misma, el yoduro de potasio, la que ofrece las mejores expectativas de éxito. En todo caso, cualquiera que sea la opinión del lector, habrá que reconocer que ambas sales pueden ser empleadas, haciendo la elección de acuerdo con la vía de administración: mientras que el yoduro de potasio es la sal apropiada para la administración oral, el yoduro de sodio lo es para la administración intravenosa. Es bien sabido el factor toxicidad de todas las sales de potasio administradas directamente en el torrente circulatorio, debido al efecto que el ion K ejerce sobre la contracción cardíaca. Podrá prescribirse:

| | | |
|------|-----------------------------|-------|
| Rp./ | | |
| | Yoduro de potasio | aa. |
| | Agua de menta | 50 g. |

Cada 20 gotas de esta solución contiene 1 g. de la sal. Se administra en dosis fraccionadas de 0,5 a 1 g. en los períodos postprandiales, evitando así la acción irritante del yoduro sobre la mucosa gástrica.

Para la administración intravenosa, la solución de yoduro de sodio al 10% en dosis medias de 10 cc. es la forma apropiada.

Yoduro de sodio (pág. 293).

Yoduro de sodio (pág. 293).

Solución inyectable de yoduro de sodio (pág. 293).

POSOLOGIA.—La dosis óptima de iodo es un punto discutido. Puede decirse que el criterio más aceptado es el de administrar una dosis progresiva hasta alcanzar 3 g. diarios en el hombre y 2 g. en la mujer. En realidad, el límite de la dosis lo da la tolerancia individual del sujeto para el medicamento y esto es válido tanto para las dosis diarias como para el término de una cura.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.—Es tradicional el empleo de los iódicos como complemento de tratamientos más activos en las manifestaciones tardías de la sífilis de tipo gomoso, cutáneas o viscerales, en las manifestaciones sifilíticas de la musculatura y del esqueleto, miocarditis, osteitis, periostitis, artritis, e igualmente en las lesiones vasculares sifilíticas, aortitis y arteritis. En los períodos iniciales de la enfermedad, el medicamento carece de efecto sobre la espiroqueta, como ya lo dejamos establecido. Sin embargo, cuando el chancro se acompaña de reacción inflamatoria intensa e inespecífica (chancro fagedénico) es frecuente que el sifilógrafo complemente su tratamiento con iódicos.

Las contraindicaciones se reducen simplemente a las lesiones terciarias de localización peligrosa, goma de la laringe, goma del cerebro, meningitis sifilíticas, donde debe temerse un aumento del edema perifocal y una agravación peligrosa de la sintomatología.

Se contraindica también el empleo del iodo en los casos complicados de tuberculosis pulmonar, en los bocios y en las manifestaciones cutáneas con intolerancia al iodo.

TOXICIDAD.—Los iódicos se eliminan preferentemente por la orina, pero lo hacen también a través de la saliva, de las lágrimas y en general de las secreciones de la mucosa naso-tráqueo-bronquial. La piel también elimina los iódicos. Las manifestaciones tóxicas se expresan justamente a través de su eliminación por las mucosas o por la piel.

Coriza.—Es una rinorrea, en todo semejante al coriza del resfrío común. Siendo la tolerancia al medicamento un factor variable de un individuo a otro, no es raro que en algunos se presente con dosis todavía bastante pequeñas. El coriza se acompaña en general de manifestaciones bucales, gusto metálico de la boca y a veces tumefacción de las glándulas salivales. Estos síntomas obligan a interrumpir el tratamiento. El mayor peligro estriba en que al forzar la dosis, el edema de las mucosas puede al-

cánzar hasta la glotis y provocar así la asfixia. El Profesor ALDUNATE me ha referido un caso en que hubo que proceder a la traqueotomía de urgencia.

Acné iódico.—Es otra complicación bastante común del tratamiento iódico. La localización de las lesiones se hace generalmente alrededor de la boca, en la espalda y menos frecuentemente en las extremidades. Se presentan pápulas características, de color rojo pálido o de color rojo vivo, pero en que a diferencia del acné vulgar no se identifica el comedón. No es raro observar el acné iódico como una manifestación de agravación de un acné vulgar preexistente. En contraste con lo que podría suponerse, muchas veces la curación de este acné se consigue con el mantenimiento o aún con el reforzamiento de las dosis de yodo (SNODGRASS aconseja una inyección de 4 g. de yoduro de sodio en solución acuosa al 10% y la continuación del tratamiento por vía oral en casos de intolerancia iódica y refiere haber obtenido buenos resultados en una serie de 1.750 casos).

ARSENICO.—ARSENICO ORGANICO TRIVALENTE. GENERALIDADES. **Modo de acción.**—Las preparaciones inorgánicas de arsénico son muy activas contra los tripanosomas en el tubo de ensaye, pero lo son menos en el organismo infectado y poseen una acción tóxica muy marcada sobre los tejidos del huésped.

La primera preparación orgánica preparada por EHRLICH fué el Atoxil (arsanilato de sodio) y posteriormente la arsacetina (acetil-atxil). Ambas poseen actividad antisifilítica y contra los trypanosomas, pero son manifestamente tóxicos. EHRLICH observó además que el efecto de estos cuerpos pentavalentes in vivo se ejercía previa transformación en arsénico trivalente. Fué así como el investigador resolvió continuar sus experiencias solamente con los compuestos orgánicos trivalentes del arsénico.

El primer cuerpo ensayado fué la Arsenofenilglicina y a continuación el Salvarsán o Arsfenamina. El 1-IX-1909 EHRLICH solicitó por carta el primer ensayo clínico de este 606, en los términos que transcribimos: "He ensayado últimamente un preparado que actúa sobre los espirilos de la fiebre recurrente de un modo mucho más enérgico que la arsenofenilglicina. Gracias al mismo, con una sola inyección es ahora posible curar ratas y ratones infectados con fiebre recurrente, lo que no era posible con ninguno de los otros preparados. También hemos hecho un ensayo en un chancro de tamaño descomunal, en un testículo de conejo; después de una sola inyección, la infiltración se había puesto blanda. Al día siguiente, las espiroquetas, antes en cantidades enormes, habían desaparecido por completo. En uno o dos días se formó luego una placa necrótica que se desprendió. Creo, por consiguiente, que este preparado actúa contra las espiroquetas de un modo más enérgico que la arsenofenilglicina, por lo que me atrevo a preguntar si tuviera Ud. ganas de incluir este preparado en su investigación. Para el tratamiento de personas esta misión es muy difícil, por la circunstancia que no ha sido ensayado aún en absoluto en el hombre y por ser probable que la inyección resulte algo más molesta y dolorosa que la de arsenofenilglicina". Un año más tarde, el 21-IX-1910 en la Universidad de Koenigsberg, en sesión solemne del 82º Congreso Científico Médico Alemán, se dió cuenta al mundo que la sífilis había llegado a ser curable con la ayuda del Salvarsán.

Una posterior modificación de este cuerpo, con el objeto de obviar algunos inconvenientes, dió nacimiento al Neosalvarsán (914).

Estos compuestos orgánicos resultaron mucho menos tóxicos para el hombre que los arsenicales inorgánicos, manteniendo y aún superando su

acción sobre el microorganismo infectante. Son, en otras palabras, menos organotropos y más parasitotropos. Estos compuestos, como LEVADITI, son prácticamente inactivos in vitro, pero se hacen activos cuando se agrega, siempre in vitro, extracto hepático o cualquier otro extracto tisular, y supone el mismo autor la formación de un nuevo cuerpo parasitocida por la interacción de los líquidos tisulares y las arsfenaminas.

VOEGTLING y SMITH encuentran que compuestos del tipo R-As-O (arsenóxidos) tienen acción tripanosomicida in vivo e in vitro y que sus efectos tóxicos inmediatos sobre el huésped son también mayores; ellos han supuesto la formación de esta sustancia a partir del 606 y le imputan toda la acción curativa y también tóxica de las arsfenaminas.

PREPARACIONES. Arsfenamina. Salvarsán. 606. Arsenobenzol.—Químicamente es el diclorhidrato de 3,3-diamino-4,4-dihidroxi-arseno-benzol. Es un polvo amarillo soluble en agua. Exige neutralización con solución de hidróxido de sodio, formando primero una sal monosódica y después, por el exceso de álcali, la sal disódica cuya fórmula anotamos. Esta sal disódica es menos tóxica que las dos primeras. Contiene 30 a 32% de arsénico. Dosis máxima para el adulto: 60 cg.

Es hasta hoy día el preparado más activo que haya sido descubierto para el tratamiento de la sífilis y si ha sido suplantado posteriormente por otros (empléase hoy solamente en unos pocos centros de tratamiento), es porque su técnica de administración es engorrosa por la necesidad de neutralización y dilución apropiadas, que requieren un instrumental especial; además, los incidentes tóxicos y de intolerancia que el medicamento provoca son mayores que para el caso de las sustancias que lo han reemplazado.

Neoarsfenamina. Neosalvarsán. Neoarsolán. 914. Novarsenobenzol.—EHRLICH, en su búsqueda de preparados menos tóxicos, llegó a este nuevo cuerpo que es la arsfenamina-metilensulfoxilato sódico. Es un polvo amarillo ligeramente anaranjado, que contiene 18 a 20% de arsénico. Ofrece las siguientes ventajas: es neutro y no requiere la adición de hidróxido de sodio, es muy soluble y se puede dar en soluciones concentradas usando las jeringas corrientes en lugar de aparatos de perfusión. Es menos tóxico. El reverso de la medalla está en que la actividad terapéutica antisifilítica es menor que la de su progenitor, lo cual se contrarresta con una elevación apropiada de las dosis hasta obtener una equiparación de la eficacia con el 606. Se acepta que este incremento de las dosis debe ser de un 50%. Así, si la dosis elegida de 606 es de 60 cg., la correspondiente de Neoarsfenamina será de 90 cg.

Vías de administración.—Las soluciones de Neoarsfenamina son fuertemente irritantes de los tejidos; por consiguiente, la única vía apropiada de administración es la vía endovenosa. En el niño pueden administrarse por la vía intramuscular, sin grandes molestias, pequeñas cantidades del medicamento en soluciones concentradas.

Técnica de la preparación.—El medicamento se proporciona en ampollas cerradas al vacío para evitar la oxidación. Es necesario poner atención en el reconocimiento del estado de la sal, observando el color de la misma, que, como dijimos, es normalmente de un color amarillo-limón o ligeramente anaranjado, variaciones que son propias de las diferentes marcas. La oxidación vira la coloración hacia el anaranjado; estas ampollitas deben ser desechadas. La preparación de la solución inyectable debe hacerse en el momento mismo de la inyección. Como solvente se emplea el agua bidestilada o bien soluciones de ácido ascórbico, de hiposulfito de so-

dio, de gluconato o cloruro de calcio. Sobre este punto insistiremos más adelante al hablar de los procedimientos destinados a corregir los incidentes y accidentes de intolerancia. Cualquiera que sea el solvente empleado, debe esperarse, sin agitar la ampolla, evitando con ello un muy íntimo contacto con el aire, hasta que las últimas partículas de la sal se hayan disuelto y el líquido tenga un aspecto perfectamente límpido. Ha llegado entonces el momento de proceder a la inyección.

Posología.—El medicamento se entrega en dosis fraccionadas de 15 en 15 centigramos (0,15; 0,30; 0,45; 0,60; 0,75; 0,90 y 1,05 g.). El cálculo de la posología hecho a base del peso corporal del sujeto es de 1.5 cg. por k. de peso como dosis máxima simple. En la mujer esta dosis debe reducirse en 25%. Dada la propiedad acumulativa de la droga, es necesario dar una norma sobre la dosis total que debe corresponder a lo que se denomina una cura con Neoarsfenamina: ésta es de 10 cg. por k. de peso, regla valedera solamente hasta los 80 k.; más allá la dosis máxima debe ser fijada siempre en 8 g. Para el sexo femenino hay que hacer la reducción correspondiente. Las inyecciones se renuevan con plazos variables, debiendo, por lo menos establecerse un lapso de 24 horas por cada 15 cg. inyectados. Las dosis mayores, de 60 y 75 cg., se aplican habitualmente una vez por semana.

Sulfarsenamína. Sulfarsenol.—Derivado de la arsfenamina (m-diamino-p-dioxarsenobenzenobimetilbisulfito sódico). Es un polvo amarillo, que contiene también 19% de arsénico, fácilmente soluble en agua y sus soluciones son consideradas menos irritantes para los tejidos que las soluciones de 914. Es un medicamento excelente para el tratamiento de la heredo-sífilis de los niños, y para los adultos cuando haya impedimento para la administración intravenosa de la Arsfenamina. El medicamento se encuentra en dosis fraccionadas de: 0,5-1 - 1,5 - 2 - 3 - 6 - 12 - 18 - 24 - 30 - 36 - 42 - 48 - 54 - 60 - 72 - 84 y 96 cg. La posología se calcula exactamente en la misma forma que para el 914.

Miosalvarsán.—Es el dioxidiaminoarsenobenzol dimetansulfonato sódico. Tiende a ser reemplazado por el Solusalvarsán. Viene en ampollitas desde 1 cg. hasta 84 cg. Las dosis se calculan en la misma forma que para el 914

Solusalvarsán.—Es una solución al 10% en glicerina de 3,4-diacetilamino-4-oxi-arsenobenzol-2-glicolato de sodio. Contiene 20% de arsénico trivalente. Se emplea por vía intramuscular en dosis de 0,5 a 6 cc. La dosis media para el adulto es de 3 a 6 cc., cada 4 días hasta completar 50 a 60 cc. por cura.

No existe completa uniformidad de juicio sobre el medicamento. He podido observar en varias ocasiones una buena tolerancia en casos en que la Neoarsfenamina produjo accidentes. Las escuelas inglesa y norteamericana tienden a desestimar su valor. HARRISON, informando al Therapeutic Trails Committee of British Medical Research Council, dice: "Todos los observadores que colaboraron en esta investigación están de acuerdo en que el poder terapéutico del Solusalvarsán, en igualdad de peso, fue netamente menor que el de la Neoarsfenamina. Las reacciones tóxicas fueron demasiado frecuentes en 42 enfermos tratados: 12 dermatitis, 3 ictericias y 1 herpes de la cara".

Mafarsen. Oxiarsolán. Mafarside.—Es el clorhidrato del óxido de meta-amino-para-hidroxifenil-arsina. Se identifica con el Arsenóxido. Contiene 29% de arsénico; es el cuerpo resultante de la destrucción y desdoblamiento de la arsfenamina y a él se le asignan por LEVADITI las acciones tó-

xicas y curativas de esas drogas. Es, pues, de suponer que, de ser cierta la hipótesis, la administración de la fracción útil de la Arsfenamina, es decir, del Arsenóxido, debería alcanzar el efecto deseado con dosis considerablemente menores y que su empleo podría hacerse con el margen de seguridades en el organismo. Mientras que el 914 al ser introducido en un orden Arsenóxido podría hacerse a la dosis justamente requerida. Presenta además el Mafarsen la incalculable ventaja de que, siendo un cuerpo más simple, se ha alcanzado una uniformidad completa en su preparación y su composición es así siempre igual para una misma marca y para marcas diferentes, lo que no sucede con el 914. Su contenido en arsénico (29%) es invariable y el control de pureza de la droga es extraordinariamente más simple que para los demás arsenobenzoles. La actividad terapéutica ha sido examinada desde hace tres años en grandes series por FOERSTER y colaboradores, GRUHERD y colaboradores, CULSHER y BARNETT, etc. También entre nosotros existe una experiencia suficiente y que se incrementa día a día. Esta experiencia puede resumirse diciendo que Mafarsid es un potente antisifilítico, que conduce a una rápida desaparición de la espiroqueta en el chanero y a la cicatrización del mismo, que blanquea rápidamente las manifestaciones secundarias de la enfermedad, y su efecto es también decisivo en las manifestaciones tardías. Confrontándolo con el 914 o con el 606, estos efectos son tanto o más rápidos con Mafarsid que con aquéllos, pero en general se le asigna una acción inferior en lo que se refiere a su influencia sobre las reacciones serológicas, las que serían menos eficazmente modificadas por Mafarsid. Por otro lado, las manifestaciones tóxicas y de intolerancia por este preparado son, en cambio, mucho menos frecuentes. La crisis nitritoide, prácticamente no se presenta, la ictericia y las dermatitis son accidentes muy raros con Mafarsid. RAIL y WISE observaron 5 casos de discrasias sanguíneas en 2.342 inyecciones. Los accidentes fatales son notoriamente más raros con Mafarsid que con Neoarsfenamina. No es posible, en los pocos años de experiencia que van corridos, sentar un juicio definitivo sobre un agente anti-sifilítico; todo lo que por ahora se diga es necesariamente provisorio. El medicamento aparece como un arsenical muy activo con la salvedad de las restricciones anotadas por algunos sobre su menor influencia en las reacciones serológicas, pero que en cambio tiene la ventaja de una toxicidad menor y de una tolerancia francamente mayor que la de los antiguos preparados arsenicales.

Sus indicaciones son por el momento el reemplazo de la Neoarsfenamina en los accidentes de intolerancia provocados por ésta. Este reemplazo permite casi siempre continuar la cura. MILLER, EPSTEIN y SIMPSON separaron 31 casos de un grupo de 400 que presentaron intolerancia por el 914 y que continuaron su tratamiento con Mafarsid sin inconveniente de ninguna especie. Hubo sí otros 6 enfermos que manifestaron intolerancia por ambas drogas. Está indicado también en el tratamiento de la sífilis de los individuos debilitados, de edad avanzada, con enfermedades intercurrentes y embarazadas, donde el riesgo del 914 es demasiado alto.

En el tratamiento de las sífilis latentes constituiría el medicamento de elección por las condiciones ya señaladas. La arsenoterapia masiva de la sífilis primaria ha encontrado en Mafarsid el medicamento apto para su realización en la práctica. Volveremos sobre este punto más adelante.

ASTRECHAN concluye que en los tratamientos corrientes de la sífilis primaria y secundaria el Mafarsid no debe reemplazar al 606 ni al 914, por ser estos arsenobenzoles todavía los agentes anti-sifilíticos más activos.

Dosis.—Se encuentra el medicamento en ampollitas, conteniendo la sustancia o su solución a dosis de 4 y 6 cg. Las soluciones extemporáneas se hacen en 10 cc. de agua y su estabilidad es bastante grande. Las dosis media hasta ahora propuesta (en el futuro será posiblemente elevada, debido a la magnífica tolerancia que se ha observado), es de 1 mg. por k. de peso y por semana. Las curas duran aproximadamente 10 semanas.

ACCIDENTES TERAPEUTICOS DE LOS ARSENOBENZOLES (ARSENICO TRIVALENTE). Accidentes locales.—Estos se refieren principalmente a lesiones inflamatorias provocadas por mala técnica de la inyección intravenosa y se deben a la acción altamente irritante de la solución. Basta una gota del medicamento fuera de la vena para provocar dolores fuertes y edema del tejido celular; con cantidades mayores se produce necrosis tisular y la escara consiguiente, lo que es un serio contratiempo. El tratamiento consiste en el primer momento en la aplicación de frío —hielo, compresas frías— después calor húmedo caliente y diatermia.

Con alguna frecuencia se observa con inyecciones correctamente colocadas, que el enfermo acusa dolor en el trayecto de la vena, o bien, un dolor en todo el miembro, que no es referido al vaso en que se ha hecho la inyección. Se trata de un accidente sin mayor importancia. Que dura breves minutos y que depende en gran parte de la susceptibilidad del enfermo. La tromboflebitis no se observa sino muy excepcionalmente en forma habitual de tratamiento; con alguna mayor frecuencia en la arsenoterapia masiva, donde es necesario mantener durante horas el trócar dentro del vaso y donde la acción del medicamento se ejercita también durante tiempos muy prolongados sobre la pared venosa.

Accidentes generales y gastro-intestinales.—Constituyen los accidentes más comunes de la arsenoterapia y se presentan aproximadamente en el 20 a 25% de los pacientes que reciben el medicamento. Entre nosotros, según PRATS, fueron observados en 129 casos de un grupo de 820 enfermos tratados con Neoarsolán. Los síntomas consisten en la aparición de algias fugaces o persistentes, malestar general, sensación de calofríos con elevación térmica de 1 a 2°, cefaleas de intensidad moderada y trastornos digestivos que pueden ir desde el simple estado nauseoso hasta los vómitos y las diarreas. Se presentan estos síntomas precozmente, entre 2 a 12 horas después de la inyección y su duración es habitualmente breve, de horas a uno o dos días. Se atribuyen estas molestias a fenómenos tóxicos y de hipersensibilidad al medicamento, habiéndose responsabilizado en algunos casos a impurezas de la droga. No es excepcional observar que coinciden con excesos de comida y bebida y es por esto que se recomienda que la inyección se haga preferentemente en ayunas.

Crisis nitritoide.—Es el nombre que MILLIAN ha dado a este accidente por la semejanza con el efecto provocado por la inhalación de nitrito de amilo. Su frecuencia es de 0.3% (6 casos en 2.031 inyecciones de Neoarsolán, según PRATS). Es más frecuente con Arsfenamina que con Neoarsfenamina; menos frecuente todavía lo es con Solusalvarsán, Miosalvarsán y Sulfarsenol por la vía intramuscular. Es extraordinariamente raro por el empleo del Arsenóxido.

Se trata en general de un accidente serio, pero pueden verse todas las gamas de gravedad, que van desde el pequeño incidente hasta el accidente fatal. El comienzo es precoz; muchas veces ni siquiera ha sido terminada la inyección cuando se hace necesario interrumpirla por el brusco estallido de los síntomas. Se produce vasodilatación cutánea en la cara, cuello, parte superior del tórax; la facies aparece vultuosa, rojo-cianótica. las conjuntivas inyectadas; el enfermo acusa sensación de angustia y dificultad

respiratoria. El pulso es lento y blando. En los casos más graves, la relajación de los esfínteres provoca micciones y evacuaciones intestinales están habitualmente el cuadro. Esto es lo que se llama fase roja de la crisis nitritoide o crisis nitritoide propiamente tal. Todo puede terminar aquí, conjunto sintomatológico, que denominaremos de fase pálida o de shock. Es necesario advertir que este shock puede presentarse también "d'emblée", esto es, sin ser precedido por la crisis nitritoide. Los síntomas de la fase pálida son los mismos de cualquier shock circulatorio. El aspecto del enfermo cambia radicalmente: la facies vultuosa desaparece, para ser reemplazada por la palidez de los tegumentos; el pulso se hace rápido, filiforme e imperceptible; la presión arterial se derrumba; sudores fríos empapan la ropa del enfermo (para mayores detalles sobre las alteraciones hemodinámicas del fenómeno remitimos al lector al capítulo pertinente).

La crisis nitritoide nada tiene que ver con la dosis de medicamento inyectada; lo mismo puede observársela con dosis pequeñas que con grandes dosis, pero la rapidez de la inyección tiene importancia decisiva (véase más adelante); se presenta en cualquier etapa del tratamiento, siendo sí más frecuente con las primeras inyecciones.

El tratamiento consiste en la inmediata inyección de 1 mg. de adrenalina en solución al milésimo por la vía subcutánea, y en los casos más graves, por la vía endovenosa. Debe el enfermo guardar cama por uno o más días y quedar bajo la vigilancia del médico. Es una temeridad renovar el tratamiento con el mismo medicamento y sin tomar antes las medidas pertinentes para mejorar la tolerancia. El tratamiento preventivo consistirá principalmente en el cambio del medicamento, siendo el arsenóxido en este caso el preparado de elección y en la administración de efetonina media hora antes de proceder a la inyección. Sobre el empleo de vitamina C, tiosulfatos y otros procedimientos anti-shock, véase más adelante.

La crisis nitritoide se interpreta generalmente como una manifestación de intolerancia, es decir, de hipersensibilidad a las arsfenaminas, y partiendo de esta noción STOKES aconseja la aplicación de los principios generales de la anti-anafilaxia, esto es, la administración de dosis muy pequeñas y progresivas del medicamento hasta alcanzar, sin reacción, las dosis normales.

Accidentes cutáneos. Eritema del 9.º día.—Es un accidente benigno. Se presenta con una frecuencia de 1 a 2% entre nosotros. Su característica más importante es el momento de su aparición, al 9.º día de haber recibido el enfermo la primera dosis del medicamento. En realidad, el estallido de los primeros síntomas puede desplazarse ligeramente, apareciendo más precozmente, al 7.º día o más tardíamente, hasta el 11.º y 12.º día; pero subsiste como hecho fundamental que en la enorme mayoría de los casos estalla con matemática precisión en el 9.º día. Los síntomas son: fiebre y erupción cutánea precedida de algunas manifestaciones prodrómicas. La elevación térmica puede alcanzar a 38º-39º y a ella viene a sumarse una erupción cutánea, que puede adquirir diferentes tipos: confluyente o generalizada, del tipo del rash escarlatinoforme, o bien, morbiliforme o rubeoliforme. La interpretación que MILLIAN ha dado del fenómeno es la de una manifestación inespecífica por biotropismo, como él la llama, es decir que, bajo la acción de las primeras dosis de Arsfenamina, el microbismo latente de otros gérmenes se exalta hasta hacerse presente con los síntomas propios a cada germen. Así las cosas, el fenómeno nada tendría que ver con una manifestación tóxica y ni siquiera de intolerancia hacia la droga; sería sólo un fenómeno coincidente que en modo alguno debería contraindicar la continuación de la cura arsenical. Esta interpretación nos parece válida en una buena parte de los casos, aún cuando habiendo pro-

cedido nosotros a hacer con la prueba de la extinción de SCHULTZ-CHARLTON en los casos de rash escarlatiniforme, no hemos podido comprobar sino la negatividad de dicha prueba. El eritema del 9.º día obliga a esperar la total desaparición de los síntomas antes de renovar la cura, pero creemos oportuno señalar el hecho observado por nosotros, y también por varios autores, de la aparición precoz de eritemas que coincidían en parte con la descripción del eritema del noveno día y que no eran otra cosa que manifestaciones de intolerancia arsenobenzólica. En caso de duda pueden ser buenos guías para el diagnóstico diferencial en este sentido un hemograma, que demuestre la ausencia de leucocitosis y la presencia de eosinofilia, como asimismo el síntoma prurito asociado a la erupción. Estos elementos deben hacer sospechar que tal eritema es muy probablemente una manifestación de intolerancia y asumir la conducta correspondiente.

Herpes simple y herpes zóster.—Son manifestaciones no tóxicas que merecen la misma interpretación del eritema del noveno día. El tratamiento consiste en la administración de ioduro de sodio intravenoso y en el empleo de los analgésicos cuando el caso lo requiera. Carecen de gravedad.

Eritrodermia. Dermatitis exfoliativa.—Se trata de un accidente de gravedad, cuya frecuencia aproximada es de 0,5%. En su patogenia debe ser considerado como un fenómeno de hipersensibilidad medicamentosa, al igual que los que se observan con piramidón, barbitúricos y sulfonamidos. Aparece lo más frecuentemente en la 2.ª mitad de la primera cura arsenobenzólica, pero puede ser más precoz y ha sido señalado aún después de la segunda inyección, calzando en tal caso, como ya lo hicimos notar, con el momento de aparición del eritema del 9.º día.

Generalmente precedidos por síntomas premonitorios de malestar general, cefaleas, elevación térmica, estallan los síntomas propios de la eritrodermia. Estos están caracterizados por una erupción cutánea con caracteres variables, pudiendo afectar lo más corrientemente los tipos siguientes: un tipo descamativo, un tipo vesículo-secretante, y, por fin, un tipo pigmentario. El prurito es síntoma obligado en la eritrodermia. A esto habría que agregar el compromiso más o menos profundo del estado general, la evolución febril del accidente y la frecuente asociación de ictericia y retención azoada. En el hemograma se comprueba con gran frecuencia eosinofilia de 5-12%. La evolución del accidente es siempre prolongada, siendo su duración media de 2 a 3 meses. El pronóstico es serio, la mortalidad global alcanza al 10%; los casos fatales se producen por las complicaciones sépticas.

El tratamiento consiste en los cuidados locales de la piel, en los cuidados generales y en el empleo de medicamentos que, como las sales de calcio, vitamina C, hiposulfito de sodio y de magnesio, veremos con más detalle más adelante. La eritrodermia contraindica la continuación de la cura y esta contraindicación puede decirse que es definitiva, por cuanto en la mayoría de los enfermos en los cuales después de años ha tenido que renovarse la administración del medicamento, aparecieron los mismos o nuevos signos de intolerancia.

Reacción de Herxheimer.—Shock terapéutico.—Ya los autores clásicos habían observado que en los primeros días del tratamiento de la sífilis con mercurio solía presentarse una exacerbación de la sintomatología que era precursora de una ulterior mejoría siempre que no se interrumpiera la cura. Este fenómeno es todavía mucho más manifiesto con los arsenobenzoles que con los metales pesados. La interpretación más aceptada del fenómeno es la de una destrucción masiva de espiroquetas en el primer choque con el medicamento, con la consiguiente liberación de toxinas micro-

bianas responsables de la sintomatología. La reacción de HERXHEIMER en el período secundario de la sífilis se observa como una intensificación de las manifestaciones cutáneas, roseolas u otras, la aparición de nuevas placas mucosas, aumento de las cefaleas y de los dolores osteóscopos y mayor exuberancia de las sífilides. El fenómeno en sí, como se comprende, carece de gravedad y debe lógicamente desaparecer con la prosecución de la cura; cabe, sin embargo, señalar que en determinadas localizaciones esta exacerbación local de las lesiones puede involucrar un serio peligro: nos referimos a las lesiones sífilíticas de las coronarias y en general a las miocarditis del mismo origen (para mayores detalles véase el tratamiento de la sífilis cardio-vascular).

Accidentes hematólogicos. Agranulocitosis. Granulocitopenia.—Son accidentes graves. Su frecuencia entre nosotros es de 0,22%. Se presentan en el curso de la cura arsenical cuando el enfermo ya ha recibido algunas dosis del medicamento. El cuadro clínico se expresa por signos hematólogicos y clínicos: leucopenia y granulocitopenia; seguidos rápidamente de fenómenos necróticos de la mucosa bucal, rectal y vaginal. El pronóstico es grave, aun cuando con los más modernos tratamientos se logra recuperar un 70% de estos enfermos. El tratamiento consiste en el empleo del pentanucleotido (véase pág. 462).

Anemia aplásica. Panmieloptosis.—La inhibición medular provocada por los arsenobenzoles, que en el caso de la granulocitopenia se ejerce únicamente sobre los elementos polinucleares, en el caso de la anemia aplásica se extiende a la totalidad de la función medular. El cuadro hematológico se expresa por una anemia creciente, por granulocitopenia y por trombopenia. El cuadro clínico es el de la anemia con componente hemorrágico. El pronóstico es extraordinariamente grave; ninguno de los tratamientos ensayados hasta ahora ha demostrado ser eficaz; prácticamente la mortalidad es de 100%.

Púrpura trombopénico.—Como manifestación del mismo tipo y con la misma interpretación, tenemos los púrpuras trombopénicos arsenobenzólicos. Son valederas para ellos todas las consideraciones que hemos hecho sobre agranulocitosis y anemia aplásica. La renovación del tratamiento una vez pasada la crisis es una temeridad. Últimamente, autores americanos han ensayado en estos casos el reemplazo de la Arsfenamina por Mafarsén con buenos resultados en algunos de ellos.

Polineuritis.—Complicación muy rara. Es tal vez más frecuente con el empleo del arsénico mineral. Está caracterizada por la aparición de trastornos parestésicos, preferentemente localizados en las extremidades inferiores y por paresia de los músculos extensores de los ortijos y de los peroneos. Son semejantes a las parestias saturninas, aun cuando éstas manifiestan mayor predilección por el nervio radial.

Púrpura cerebri. Encefalitis hemorrágica. Apoplejía serosa.—Es el accidente arsenobenzólico más grave junto con la anemia aplásica. Es también, como aquella, un fenómeno de sensibilización. Se presenta habitualmente con precocidad, al cabo de unas pocas inyecciones del medicamento; precedido de cefaleas, generalmente intensas, estalla bruscamente el cuadro clínico por el establecimiento de un coma o de un ataque convulsivo. La profundidad del coma se va acentuando a medida que las horas transcurren y del mismo modo aparecen nuevas crisis convulsivas. La muerte sobreviene, lo más frecuentemente, por complicaciones pulmonares al cabo de 2-3 días. La punción lumbar en estos casos demuestra una hipertensión del líquido céfalo-raquídeo y modificaciones mínimas o marcadas de los componentes químicos y citológicos del líquido. A la autopsia se com-

prueba un punteado hemorrágico de las meninges y de los centros nerviosos. Como tratamiento pueden ensayarse: la adrenalina en inyecciones, la vitamina C en grandes dosis y, en general, todos los medicamentos propuestos en estos casos. La terminación fatal es de regla.

Ictericias para y post-terapéuticas.—Como se trata de accidentes de cierta frecuencia, 2 a 6%, según diversos autores y según los países, se hace necesario revisar con algunos detalles los diversos aspectos del problema.

Se trata en general de señalar hasta donde llega la responsabilidad de los arsenobenzoles en el asunto, ya que es bien sabido que el arsénico es hépato-tóxico y que lo son aún más en este sentido los arsenobenzoles. La primera acusación en contra de estos preparados surgió del hecho perfectamente establecido por WEINER, a través de extensas estadísticas, de que la frecuencia de los llamados ícterus sifilítico precoz antes de la aparición de los arsenobenzoles, en la era que precedía al año 1910, era sólo de 0.37% y que, en cambio, a partir de ese momento su frecuencia se elevó a cifras que oscilan entre el 2% (KOLLE) y el 7,7% (MILIAN). Sin entrar en mayores discriminaciones deberíamos hacer responsables a los arsenobenzoles de este apreciable aumento de la frecuencia del ícterus. La sospecha de la responsabilidad se acentúa, a pesar de las enormes dificultades que existen para provocar ictericias experimentales aún con dosis enormes de arsenobenzol, cuando vemos coincidir la ictericia para-arsenoterapéutica con diversas otras manifestaciones tóxicas o de intolerancia por los arsenobenzoles. A nadie ha podido escapar el hecho de la frecuencia con que la ictericia va asociada a las dermatitis, a las agranulocitosis y a la encefalitis salvársica, y a mayor abundamiento hacemos notar que las ictericias pueden aparecer en individuos no sifilíticos bajo la influencia del mismo medicamento.

Por otro lado, hay también buenas razones para pensar que no todos los casos de ictericia para y post-terapéutica sean inducidos directamente por el medicamento. Desde luego, se ha señalado y todos hemos podido comprobarlo, la curación, a veces espectacular, de algunas de estas ictericias bajo la continuación de la cura arsenical. ANDERSON y LACQUET creen que no es posible sacar conclusiones precipitadas sobre este último hecho, porque ellos han podido observar experimentalmente que el tejido hepático regenerado, después de intoxicaciones masivas con cloroformo y tetracloruro de carbono, era más resistente a estas mismas sustancias. Hemos visto también dos fenómenos que podrían aportar, en el problema que nos ocupa, soluciones perfectamente lógicas. Nos referimos por un lado al biotropismo de MILIAN, o sea a la exaltación de un microbismo latente inespecífico condicionado por la administración de salvarsán, y por otro lado, al choque terapéutico o reacción de HERXHEIMER como exaltación de la sintomatología propia de la enfermedad bajo la influencia del primer choque medicamentoso. En el primer caso toda ictericia podría ser explicada como una ictericia hepatocelular benigna o catarral, que si coincide con mayor frecuencia en estos sujetos que en los grupos de individuos que no reciben arsenobenzoles, es justamente debido a la exaltación de este microbismo latente. La ictericia puede también interpretarse como una reacción de HERXHEIMER en el hígado. La ictericia del período secundario de la sífilis en individuos no tratados ha sido descrita y ha sido referida también en los individuos tratados antes de la era de EHRLICH, si bien es cierto, en un porcentaje netamente inferior al con que ahora la observamos. Este ícterus sifilítico precoz sería la resultante de una acción de "revelador" ejercida por un medicamento más potente que los usados anteriormente. Así las cosas y en presencia de una ictericia aparecida durante el curso de una cura arsenobenzólica, abarcando hasta un período de 10

meses después de terminada ésta, cabe hacer la siguiente clasificación: denominaremos ictericia para-arsenoterapéutica aquella que aparece durante la cura y post-arsenoterapéutica aquella que se presenta después de terminada la cura, abarcando hasta el final del período, es decir, diez meses. La ictericia para-arsenoterapéutica puede deberse a los mecanismos siguientes: 1) ictericia por reacción de HERXHEIMER en el hígado; 2) ictericia catarral coincidente o favorecida por el biotropismo latente; 3) ictericia arsenotóxica. La ictericia post-arsenoterapéutica podría ser imputable a los mecanismos siguientes: 1) una hepatorecidiva; 2) una ictericia catarral, lo mismo que en el caso de la ictericia para-terapéutica; 3) y una ictericia arsenotóxica.

A.—Ictericia para-arsenoterapéutica:

- 1.—Ictericia por reacción de HERXHEIMER,
- 2.—Ictericia catarral,
- 3.—Ictericia arsenotóxica.

B.—Ictericia post-arsenoterapéutica:

- 1.—Hepatorecidiva,
- 2.—Ictericia catarral,
- 3.—Ictericia arsenotóxica.

A. Ictericia para-arsenoterapéutica.— 1. **Ictericia por reacción de HERXHEIMER en el hígado:** esta ictericia se presenta con los caracteres banales de la ictericia hepatocelular y aparece con las primeras inyecciones del medicamento. Sus características son: presencia concomitante de manifestaciones de sífilis secundaria, en las cuales se puede comprobar muchas veces una exaltación sintomatológica (reacción de HERXHEIMER generalizada); reacciones serológicas intensamente positivas, y ausencia de síntomas de intolerancia por el medicamento. En los casos típicos que hemos podido observar y donde nos fué posible continuar con la cura arsenical, la normalización de la función hepática se alcanzó de un modo espectacular en un plazo extraordinariamente breve. El descenso del índice de ictericia se produce rápidamente, a raíz de cada nueva inyección de Neoarsfenamina, hasta su completa normalización. En término medio nos bastaron 6-8 días para alcanzar este resultado en casos de mediana intensidad. Ante estos hechos nos parece temerario negar la existencia de la reacción de HERXHEIMER en el hígado por las experiencias ya citadas sobre la regeneración del tejido hepático; es, pues, una entidad que a nuestro juicio debe subsistir.

2. **Ictericia catarral:** presenta los caracteres comunes y corrientes de la ictericia catarral, solamente que en este caso viene a superponerse al curso de la cura arsenical. Obliga a la interrupción del tratamiento, pero debemos anotar que en aquellos en que por error u otras circunstancias se continuó la cura, no se observó una alteración en la normal evolución de la ictericia.

3. **Ictericia arsenotóxica:** habitualmente estalla más tardíamente que la ictericia por reacción de HERXHEIMER. En todos los casos observados por nosotros existían las características siguientes: manifestaciones grandes o pequeñas de intolerancia desde las primeras inyecciones del medicamento (fiebre, cefalalgias, crisis nitritoides, erupciones cutáneas), coexistencia de eritrodermias o de alteraciones hematológicas con o sin retención azoad. Las condiciones generales del enfermo eran ya a primera vista más precarias que las de cualquiera de las otras dos formas de ictericia. Las reacciones serológicas fueron casi siempre negativas y no existían, en el momento del estallido del cuadro, manifestaciones clínicas de sífilis. El tratamiento consiste en la suspensión inmediata de las arsénaminas; dieta rica en hidratos de carbono, exenta de grasas y con ración de albúminas necesarias

(más o menos 1 g. por k. de peso); administración eventual de soluciones de glucosa. Se complementa el tratamiento con los procedimientos que veremos más adelante.

B. Ictericia post-arsenoterapéutica.—1. **Hepatorrecidiva:** por analogía con los fenómenos neurológicos conocidos con el nombre de neurorrecidivas se ha descrito también una hepatorrecidiva. Las neurorrecidivas son, como su nombre lo indica, las recidivas de la enfermedad, después de un plazo variable de interrupción de un tratamiento insuficiente, con la aparición de manifestaciones paralíticas, lo más comúnmente localizadas en los nervios craneanos (motor ocular común, trigémino, motor ocular externo y facial). Estas neurorrecidivas curan rápidamente por la reanudación del tratamiento y son manifestaciones tardías, que tienen lugar siempre algunos meses después de haber sido interrumpido el tratamiento inicial. Asimismo se ha supuesto que en el hígado puedan tener lugar reacciones semejantes, pero para aceptar tal hipótesis es necesario que la ictericia desencadenada tardíamente se acompañe de manifestaciones de sífilis en actividad, de reacciones serológicas positivas y de negatividad de los antecedentes anamnésicos con respecto a manifestaciones de intolerancia por los arsenobenzoles.

2 y 3. **Ictericia catarral e ictericia arsenotóxica:** nada hay que agregar a lo que ya dijimos para las formas para-terapéuticas, como no sea su aparición tardía en relación con la cura arsenical.

La importancia del problema de las ictericias arsenoterapéuticas no puede ser desestimada. La actitud más cómoda, es decir, aquella que aconseja simplemente interrumpir la cura en presencia del accidente, puede tener graves consecuencias, cuando, como pasa en la generalidad de los casos, estamos en presencia de sífilis recientes. El abandono de los más activos agentes terapéuticos puede conducir a la incurabilidad definitiva de la enfermedad y a las graves consecuencias tardías de la misma. Claro está que la prudencia es aconsejable en todos estos casos, y ante una duda en la interpretación del mecanismo de la ictericia no cabe otra actitud que la expectación. Cuando, en cambio, el cuadro clínico se presenta de un modo definido y la ictericia con seguridad es imputable a uno de los otros mecanismos (reacción de HERXHEIMER o hepatorrecidiva), creemos que el médico, bajo estrecha vigilancia y con ayuda del control diario de la función hepática (índice de ictericia), está autorizado para continuar la cura arsenical cautelosamente. El reemplazo de la arsenoterapia por la bismutoterapia será la lógica solución en los casos de ictericias arsenotóxicas, en los casos de ictericias dudosas y aún en los casos de simple ictericia catarral.

Los accidentes arsenobenzólicos y su tratamiento.—Dada la extraordinaria importancia del problema, por la elevada frecuencia con que se presenta y la alta calidad terapéutica de los arsenobenzoles, que obliga al médico hacer de ellos un empleo cada vez más frecuente, se comprenderá el esfuerzo que se ha gastado para llegar a procedimientos destinados a solucionarlo. En los accidentes inmediatos, crisis nitritoides, shock pálido, etc., un factor ha sido puesto en claro con notoria evidencia: es el que se refiere a la velocidad de administración de la droga, que al ser inyectada por la vía endovenosa da lugar al shock de velocidad o shock de aceleración, nombre con que se le designa habitualmente. Ha podido observarse que independientemente de la cantidad administrada, si la inyección se hace con lentitud, aun las más grandes dosis pueden ser toleradas y es así cómo se llega rápidamente, por la escuela francesa, a proponer la terapia masiva con Neofarsenamina en los casos de sífilis recientes. Habrá que deducir de

estos hechos la importancia que tiene la rapidez de la inyección y adoptar entonces la técnica adecuada.

Para el tratamiento del fenómeno ya desencadenado, la adrenalina creemos que es y continuará siendo el mejor medicamento. La inyección de la solución al milésimo, por la vía subcutánea y en los casos más graves hasta por la vía endovenosa, está indicada. Aprovechando los efectos adrenalinicos de otras sustancias como la efetonina y la efedrina que son de mayor duración que los de aquella, es aconsejable administrar al paciente algunos minutos antes de la inyección una dosis de 2 a 2,5 cg. de cualquiera de estos medicamentos por la vía oral.

Vitamina C.—Fué DAINOW, de Ginebra, quien comunicó al primer Congreso Internacional de la Unión Terapéutica en 1937, que si a una solución de 914 se agrega una determinada cantidad de ácido 1-ascórbico y se expone al aire, la oxidación de la arsenamina no se produce o se hace en muy pequeña escala. En la Clínica, la adición de 10 cg. de vitamina C por dosis de Neosalvarsán se mostró de una acción extraordinariamente favorable en la prevención de los accidentes de intolerancia. El autor se pregunta a continuación si se trata simplemente de un efecto químico que impide la oxidación del 914 o si los accidentes de intolerancia se producen por coexistencia de una hipovitaminosis latente. Según dicho autor, experiencias clínicas dirigidas por él mismo, habrían llegado a demostrarle que los accidentes de intolerancia son más frecuentes en aquellos sujetos que presentan una carencia de vitamina C, y que en la contra-prueba, consistente en la administración de dosis protectoras de vitaminas C, estos accidentes no aparecen.

A partir de ese momento se difundió el empleo de la vitamina C en el tratamiento de los accidentes arsenobenzólicos. Experiencias de COHEN, sin embargo, no lograron demostrar ninguna diferencia en la sensibilidad al 914 de los cuyes en régimen carenciado y en cuyes que recibían una ración protectora de vitamina C. FALCONER y colaboradores la emplearon a título de ensayo en la Clínica en casos de púrpura trombopénico arsenobenzólico y tampoco lograron ningún resultado. Resumiendo podemos decir que hasta este momento, y a pesar de ser lógicas las deducciones del introductor del procedimiento, no hay consenso para aceptar la utilidad de la terapéutica por la vitamina C en los accidentes arsenobenzólicos, pero que, tratándose de un procedimiento inocuo, será lo lógico continuar en su empleo hasta esclarecer definitivamente el punto.

Hiposulfito de sodio.—El tiosulfato de sodio (hiposulfito de sodio) ofrece uno de los mejores ejemplos de antidotismo químico. Este se ejerce vis a vis del nitrilo malónico. Cualquiera que sea la cantidad de nitrilo inyectado al animal, con tal que no sobrepase diez veces la dosis mortal, se contará con una dosis conveniente de hiposulfito de sodio, dominar los fenómenos tóxicos, inhibitorios y nerviosos. Si este antagonismo químico es, menos decirlo así, específico para la sustancia anotada, ya no es lo mismo para otras. En el caso que nos interesa está muy lejos de comportarse de un modo análogo al que hemos señalado para el nitrilo malónico. Sin embargo, estudiando el problema bajo otro aspecto, se puede evidenciar en la administración conjunta de arsénico y de hiposulfito de sodio una aceleración de las curvas de eliminación del arsénico bajo la influencia de esta última sustancia y es así como se ha propuesto la administración simultánea de ambos medicamentos, disolviendo las dosis de arsenamina en soluciones de hiposulfito de sodio al 10.0 o aun al 20% en un volumen variable de 10 a 20 cc. También, como para el caso de la vitamina C, los resultados comunicados por las diversas clínicas y por los diversos autores son muy variados y resulta extraordinariamente difícil sentar un juicio sobre el asunto.

Sodio tiosulfato (F. Ch. III), hiposulfito de sodio, anticloro. Debe contener por lo menos 99% de tiosulfato sódico. Cristales incoloros e inodoros, de sabor fresco y algo amargo, soluble en una parte de agua, comunicándole reacción débilmente alcalina, e insoluble en alcohol.

Sales de Calcio. Extracto hepático.—Las sales de calcio en general tienen propiedades antishock y se conducen también de un modo protector sobre la célula hepática. Por esto es que la mayoría las aconseja en los accidentes arsenicales que tienen lugar sobre el hígado. El extracto hepático también ha sido propuesto para combatir, no sólo los accidentes hepáticos, sino cualquier otro tipo de accidente arsenotenzólico. Los resultados son también poco probatorios.

Neoarsfenamina (F. Ch. III). Neoarsolán. Neosalvarsán. Novarsenobenzol. Producto constituido principalmente por la sal sódica del ácido 3,3' diamino-4,4' dihidroxi-arsenobenceno-metanal-sulfoxilico. Se obtiene por acción del metanal sulfoxilato sódico sobre el 3,3' diamino-4,4' dihidroxiarsenobenceno. Debido a que el producto oficial lleva cloruro o sulfato sódico y exceso de metanal-sulfoxilato sódico, no presenta la composición teórica y su contenido en arsénico no deberá ser inferior a 19% ni superior a 22%.

Polvo seco, de color amarillo-claro, que no se adhiere prácticamente a las paredes de la ampollita; se oscurece en contacto del aire haciéndose más tóxico, especialmente a altas temperaturas. Es inodoro o con ligero olor alcohólico o etéreo. Es muy soluble en agua, soluble en glicerina, casi insoluble en alcohol etílico, metílico y la acetona y completamente insoluble en éter.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.—Siendo el grupo más activo de medicamentos antisifilíticos, estarán indicados en primer lugar en todos los casos que requieren un tratamiento vigoroso y perentorio. Deberán constituir el elemento primordial en el tratamiento de la sífilis de carácter urgente, sífilis primaria y secundaria, sífilis mutilante, sífilis del embrazo, sífilis rebeldes o resistentes y aun en el de la sífilis latente.

Los accidentes terapéuticos que provocan son relativamente frecuentes, sobre todo si se considera toda la gama de ellos, desde los más benignos hasta los más graves, alcanzando la cifra global de 20 a 30%, pero cabe destacar que la mortalidad que producen es relativamente reducida, de 1 por 35.000 enfermos tratados y de 1 por 180.000 dosis inyectadas. Entre nosotros, esta cifra es más baja aún, de 1 por 380.000 a 1 por 400.000 dosis inyectadas (Neoarsolán). Esto indica naturalmente la existencia de un pequeño riesgo que se hace necesario correr por la trascendencia de los resultados, pero que podría aumentar con el empleo indiscriminado del medicamento.

Las contraindicaciones están constituidas entonces por la edad avanzada, por los antecedentes de afecciones hemorragíparas, por la insuficiencia suprarrenal, por un defectuoso funcionalismo hepático y renal, por el compromiso anatómico o funcional del aparato circulatorio y por los antecedentes de hipersensibilidad al medicamento.

ARSENICO ORGANICO PENTAVALENTE.—Estos compuestos fueron conocidos por EHRlich y abandonados en seguida por considerarlos de una acción terapéutica netamente inferior a la de la serie de los arsenobenzoles. En 1922, FOURNEAU y los TREFOUel prepararon el Stovarsol y entregaron a LEVADITI el ensayo clínico de la nueva sustancia. Este pudo demostrar desde el primer momento que su actividad no era en modo alguno comparable a la del arsénico orgánico trivalente; pero al mismo tiempo demostró que poseía algunas propiedades para las cuales el investigador supuso importante utilización en la Clínica.

Todos estos cuerpos son derivados del ácido oxi-amino-fenil-arsénico. Su interés reside en que, a diferencia de todos los demás arsenicales orgánicos conocidos, la actividad del medicamento es igual o tal vez superior cuando se administra por la vía oral, lo que permitió a LEVADITI suponer

transformaciones de su molécula a nivel del hígado, favorables a su acción terapéutica.

En la sífilis fué ensayado por el autor en 80 casos a la dosis de 1 g. diario por 5 a 7 días, con dosis totales de 12 a 16 g. en el mes. Probó poseer una acción manifiesta sobre sífilis primarias, secundarias y aún terciarias, con cicatrización rápida de las lesiones y negativización de la reacción de WASSERMANN. La acción antisifilítica de la sustancia por vía oral es, pues, indiscutible. Atribuye también LEVADITI al Stovarsol propiedades profilácticas sobre la inoculación del Treponema.

Se ha probado que estas sustancias presentan una específica avidez de fijación sobre el sistema nervioso, por lo cual son utilizadas habitualmente en el tratamiento de las neurosífilis parenquimatosas.

PREPARADOS.— Acido acetilaminohidroxifenilarsónico. Stovarsol. Acetarsona. Spirocid. Paroxil. Arspentol.—Se emplea también la sal sódica del mismo (Stovarsol sódico).

Acido acetilaminohidroxifenilarsónico (F. Ch. III). Stovarsol. Arspentol, Spirocid. Paroxil. Acetarsone. El contenido de arsénico no podrá ser menor de 21% ni mayor de 27,5%. Se obtiene por acción del anhídrido acético sobre el ácido 3-amino 4-hidroxifenil-arsónico. Polvo blanco que cristaliza anhidro, inodoro y de sabor ligeramente ácido. Es fácilmente soluble en los hidróxidos y carbonatos alcalinos, ligeramente soluble en agua hirviente y muy poco soluble en agua y en alcohol. Por calentamiento se descompone y se volatiliza sin dejar residuo.

Dosis media simple: 25 cg. (un comprimido); 50 a 75 cg. diarios. Stovarsol sódico: 1 g. en 10 cc. de agua destilada por la vía subcutánea, 3 g. por semana; curas totales de 20 a 21 g.

Se aconseja proceder en la forma siguiente: 3 días las dosis indicadas, intercalar 3 días de descanso y repetir así sucesivamente hasta completar unos 14 g. del medicamento por cura.

Para el tratamiento de la heredo-lúes se puede proceder según el esquema de MOMMSEN: Se comienza en el décimo día del nacimiento y se hace con ácido acetilaminohidroxifenilarsónico (tabletas de 0,25 g.). El tratamiento completo comprende 7 periodos de 2 semanas cada uno:

- 1.—5 días: ¼ de tableta; 5 días: ½ tableta; 4 días descanso.
- 2.—5 días: ½ tableta; 5 días: ¾ tableta; 4 días descanso.
- 3.—5 días: ¾ tableta; 5 días: 1 tableta; 4 días descanso.
- 4.—5 días: 1 tableta; 5 días: 1½ tableta; 4 días descanso.
- 5.—5 días: 1½ tableta; 5 días: 2 tabletas; 4 días descanso.
- 6.—5 días: 2½ tabletas; 5 días: 3 tabletas; 4 días descanso.
- 7.—5 días: 3½ tabletas; 5 días: 4 tabletas.

Siendo prácticamente el único antisifilítico que puede administrarse por la vía oral, está especialmente indicado en el tratamiento de la heredo-lúes.

Triparsamida.—Es la sal sódica del derivado fenilglicina del ácido oxiaminofenilarsínico.

Se emplea por la vía endovenosa a dosis media de 3 g. en 10 cc. de agua. Inyección semanal. La cura dura 8 a 10 semanas.

Acetilarsán.—Es la sal de dietilamina del ácido oxiaminofenilarsínico. Contiene 20% de arsénico. Se administra por la vía endovenosa o intramuscular cada 3-5 días en cantidad de 2-3 cc. de la solución acuosa al 23,6%. Series de 8-10 inyecciones.

Treparsol.—Derivado formulado del ácido oxiaminofenilarsínico. Iguales dosis e igual forma de administración que para el Stovarsol.

TOXICIDAD.—Estos preparados pentavalentes no producen habitualmente crisis nitritoides ni ictericias, y las dermatitis son considerablemente más raras que con el empleo de los trivalentes. Pero, en cambio, propen-

den a la aparición de un accidente formidable por su gravedad: es la **neuritis óptica**. El conocimiento de este accidente obliga al empleo cauteloso del medicamento, eliminando previamente todos aquellos sujetos que ofrecen al examen del especialista alguna alteración del nervio óptico y vigilando muy de cerca al enfermo durante la cura, siempre con la colaboración del oftalmólogo. La neuritis óptica se presenta independientemente de la dosis usada y una buena tolerancia del medicamento, en las primeras dosis no es motivo para suponer que en período más avanzado de la cura no pueda sobrevenir. Entre los diversos preparados que hemos mencionado, algunos dependen al accidente con mayor frecuencia que otros. El Atoxil es, como bien se sabe, el más tóxico de todos en este sentido. Le siguen el Treparsol, el Acetilarsán y el Stovarsol. La neuritis óptica se presenta precedida de algunos síntomas prodrómicos subjetivos, como manchas fulgurantes y otras pequeñas molestias. Pronto se comprueba una disminución concéntrica del campo visual. Este estrechamiento del campo visual tiene lugar preferentemente sobre el lado nasal, más que sobre el temporal y, a diferencia con la neuritis retrobular, no se describe un escotoma central. El fondo de ojo aparece normal en un principio, pudiendo comprobarse después una papila pálida. Los síntomas son ordinariamente bilaterales. La interrupción del tratamiento debe hacerse de inmediato, al aparecer los primeros síntomas sospechosos de neuritis óptica.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.—Por las características que ya hemos señalado, se comprende que estos medicamentos no serán usados sino en muy determinados casos. Estas indicaciones son la heredo-lúes y todos los casos donde la vía oral sea la única posible; la neurosífilis, por la afinidad del arsénico pentavalente con el sistema nervioso central, y por fin, ha sido usado, aunque hoy día con mucho menor frecuencia con la llegada del arsenóxido, en la intolerancia por el 606 y por el 914.

APRECIACION GENERAL SOBRE EL TRATAMIENTO ARSENICAL DE LA SIFILIS.—No son pocas las dificultades que se nos presentan para juzgar con claridad de la calidad de los diversos agentes quimioterapéuticos que hemos dado a conocer. Los investigadores han propuesto asignar a cada uno de ellos, como elemento de juicio, un doble exponente, esto es, determinar la dosis máxima tolerada por el animal de experiencia y conjuntamente, la dosis mínima eficaz desde el punto de vista terapéutico. Ambos datos expresados en la forma que anotamos

Dosis máxima tolerada

= Índice terapéutico

Dosis mínima curativa

constituyen el índice terapéutico. Se comprende que mientras mayor sea el índice, mayor será la zona de manejo de que el médico dispone para el empleo del medicamento y mayor será, en consecuencia, la seguridad de su empleo en el sentido de mantenerse lejos de los accidentes. Es así como KOLMER da los índices siguientes: Neoarsfenamina: 16; arsfenamina: 10; Triparsamida: 2.

¿Pueden estos datos ser transferidos íntegramente a la Clínica? Evidentemente no; pero constituyen una base inicial de apreciación. Desde luego, una objeción: cuando se determina la dosis máxima tolerada en el animal, aparte de que en el hombre esta tolerancia, sin interferencia de ningún otro factor, puede ser diferente, es indudable que intervienen los fenómenos de hipersensibilidad, que con tanta frecuencia se presentan en la Clínica y que son los responsables de la gran mayoría de los accidentes observados, lo que tiene como consecuencia necesaria una reducción del

índice terapéutico de estas sustancias en el hombre. Por otro lado, la enfermedad en la experiencia se comporta también de distinto modo que en el hombre.

Para juzgar en la Clínica de la actividad de un preparado antisifilítico, nos atenemos a los siguientes hechos: a) Rapidez de desaparición de la espiroqueta en el chancro o en las manifestaciones secundarias. b) Rapidez de cicatrización de estas mismas lesiones. c) Rapidez en la reversión de los periodos de control. d) Porcentaje de recidivas observado en largos periodos de control.

El problema no puede ser resuelto solamente sobre la base de uno de estos elementos. Claro está que la eficacia terapéutica es fundamental y las preferencias deben estar por el medicamento de máxima actividad. Pero en igualdad de eficacia hay que optar por aquel que ofrezca el mayor margen de seguridad.

Según su actividad, en orden decreciente: anotamos: 606—> 914—> arsenóxido—> Triparsamida. Según su toxicidad, en orden decreciente: arsenóxido—> 914—> 606—> Triparsamida.

ARSENORRESISTENCIA.—Es un fenómeno curioso, que se observa con frecuencia escasa, no más de 2 o/00 casos. En esencia es la refractariedad de las lesiones sifilíticas a la cicatrización y la persistente comprobación de espiroquetas en estas mismas lesiones, a despecho de tratamientos bien conducidos. Estos hechos han preocupado en todas las épocas y en todos los países a los sifilógrafos, porque tienen gran trascendencia individual y, sobre todo, social. La explicación del fenómeno sería para algunos la existencia de cepas resistentes de espiroquetas. Experimentalmente pueden obtenerse estas cepas resistentes por acción de dosis subóptimas de medicamento. Se ha supuesto también que la causa reside en el organismo y que éste no sea capaz de oxidar la molécula de arsfenamina. Pero esta hipótesis hay que desecharla porque con arsenóxido también se comprueban arsenorresistencias.

La actitud del médico en estos casos debe consistir en el cambio del medicamento y en el refuerzo de las dosis, si es posible.

SERORRESISTENCIA.—Se conoce con este nombre el fenómeno de la persistencia de reacciones serológicas positivas, a despecho de tratamientos enérgicos y en ausencia de toda manifestación clínica de sífilis. MOOR define como Wassermann-resistencia, en sífilis recientes la persistencia de la positividad de esta reacción con más de 6 meses de tratamiento, y en sífilis antiguas con más de 12 meses. La interpretación del problema es difícil: para algunos pudiera no significar otra cosa que la presencia de anticuerpos sin valor probatorio de la existencia de la enfermedad, ni aun en forma latente.

Tratamiento de la sífilis

Dadas las diferencias de objetivo por alcanzar en los diferentes periodos de la enfermedad, se hace necesario considerar separadamente cada uno de ellos. Si diferentes son los objetivos perseguidos, como decimos, diferentes son también los resultados a que se llega con los mejores tratamientos, y así, si en principio, en todo caso de sífilis el médico debe perseguir la erradicación definitiva de la espiroqueta del organismo infectado, esto no es posible con suficiente seguridad sino en el tratamiento de las sífilis recientes. En las sífilis primarias seronegativas puede decirse que en la totalidad de los casos—100%— se obtiene este resultado, el que disminuye al 90% en las sífilis recientes seropositivas, siendo, en cambio, en las sífilis antiguas, con manifestaciones tardías (viscerales, cutáneas u otras),

un tratamiento sólo paliativo, que detiene el curso progresivo de la enfermedad, aminorando o suprimiendo las molestias, pero que en ningún caso puede pretender la curación definitiva.

TRATAMIENTO DE LA SIFILIS RECIENTE.—Se entiende por sífilis reciente aquel período que comienza en el momento de la inoculación y que se extiende hasta la extinción de las manifestaciones secundarias. El chancro sífilítico constituye la lesión primaria y aparece en el sitio de la inoculación después de un período de incubación de 2 a 4 semanas; como límite mínimo del período de incubación se da, en raros casos, 8 días y como límite máximo, 80 días. El diagnóstico definitivo sobre la etiología de la lesión primaria sólo se alcanza por la demostración de la espiroqueta pálida en la investigación microscópica en campo obscuro. 2 a 3 semanas más tarde, las reacciones serológicas se hacen positivas. Entre 5 y 8 semanas después de la aparición del chancro hacen irrupción las manifestaciones secundarias, para desaparecer espontáneamente entre la 6.^a y la 12.^a semana. La enfermedad pasa entonces al estado de sífilis latente. Se describen manifestaciones secundarias tardías, que pueden presentarse hasta 3 años después de la infección.

Los objetivos del tratamiento en este período van dirigidos a: 1.—suprimir lo más rápidamente posible el alto grado de contagiosidad del enfermo, y 2.—obtener la curación definitiva de la enfermedad. Con respecto a este último punto, como ya lo dijimos, en los casos de sífilis reciente seronegativa, los resultados son altamente favorables: 100% de curación. Lo son algo menos, los tipos con serología positiva; pero en todo caso puede quedar claramente establecido que si la curación no es completa el enfermo queda a cubierto de los peligros de las graves complicaciones tardías de la sífilis: aneurisma de la aorta, tabes dorsal, parálisis general, etc.

Como consecuencia de lo dicho, será una primordial preocupación del médico llegar al diagnóstico lo más precozmente posible, para no desperdiciar la oportunidad que se le ofrece de alcanzar estos resultados. Pero también es necesario hacer hincapié en la necesidad de un diagnóstico seguro, por cuanto no es posible imponer a un enfermo en casos dudosos un tratamiento que acarrea molestias y peligros, que es costoso, que exige sacrificios y que, una vez iniciado, hace absolutamente imposible un diagnóstico seguro.

Las características del tratamiento deben ser las de un tratamiento enérgico y vigoroso, pudiendo afirmar, sin temor de equivocarme, que las consecuencias de los tratamientos mal conducidos son peores que las que sufren los individuos que no se han sometido a tratamiento alguno.

El enfermo debe ser estudiado previamente a la iniciación de la cura y ser vigilado asiduamente durante el curso de la misma. Afortunadamente la mayoría de las indicaciones de tratamientos de este tipo se hacen en individuos jóvenes, con órganos sanos y en condiciones de soportar sin daño altas dosis de medicamentos. Se eliminarán naturalmente los sujetos de edad avanzada y los que presenten alteraciones importantes en sus principales órganos. Se controlará antes y durante el tratamiento la función renal, el estado sanguíneo y se explorará clínicamente al enfermo, haciendo especial hincapié en el examen de la piel, de las mucosas, del árbol circulatorio y del hígado.

NORMALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO.—La necesidad de normalizar los tratamientos de la sífilis reciente se acepta hoy día unánimemente. Ha sido un hecho notorio aquí y en otros países que los resultados obtenidos en el tratamiento de la enfermedad en este período distan mucho de

ser lo que había el derecho de esperar de los grandes progresos de la quimioterapia. El problema fué encarado por el Comité de Higiene de la Liga de las Naciones que, después de ímproba labor, ha llegado a conclusiones y recomendaciones por demás interesantes. Desde luego puede afirmarse que aquel tratamiento planeado al capricho de cada médico y teniendo excesiva consideración por las condiciones y afinidades particulares de cada enfermo, no conduce sino a resultados muy mediocres y distantes en todo caso de los alcanzados por planes bien meditados y de eficacia comprobada por la prueba irrefutable de estadísticas de millares de fichas. El tratamiento debe en todo caso ser plurimedamentoso. Un solo medicamento, aun el más activo, puede conducir a fracasos. La asociación de medicamentos puede hacerse simultáneamente (tratamientos conjugados) o sucesivamente (tratamientos alternantes). Si entre las curas del o de los medicamentos se interponen períodos de descanso mayores de 20 días se habla de tratamientos discontinuos; si una cura sigue a la otra sin interponer reposo, se habla de tratamientos continuos.

Un primer hecho resalta en el informe del Profesor MARTENSTEIN, del Comité citado: el porcentaje de recidivas clínicas comprobado con estos diversos tratamientos fué el siguiente:

| | |
|--|--------|
| Tratamiento continuo | 0,77% |
| Tratamiento discontinuo | 9,75% |
| Tratamiento en parte continuo y en parte discontinuo | 11,66% |

A más de esto se ha podido observar que la frecuencia de las complicaciones debidas a los medicamentos empleados en los casos de tratamiento continuo, especialmente las graves (como ictericia, dermatitis, etc.) no sobrepasa a aquella que se registra en el tratamiento discontinuo.

Los buenos resultados alcanzados con los diversos planes de tratamiento, puede decirse que corresponden a los siguientes hechos:

- 1.—Reconocimiento de la eficacia notable del 606 o preparaciones similares. Para compensar la acción más débil del 914 y de las preparaciones similares, se tiende siempre a llevar la dosis por inyección, a 0,60, frecuentemente a 0,75 o también a 0,90 g.
- 2.—Agrupamiento de las inyecciones de las preparaciones arsenicales que se suceden a intervalos más o menos cercanos al principio del tratamiento (como lo preconizaba EHRlich): deben repetirse varias curas semejantes con intervalos determinados.
- 3.—Las dosis totales de cada cura (en caso de tratamiento continuo, a cada período corresponde una cura), han sido relativamente débiles.
- 4.—Las dosis por inyección y las dosis totales para las mujeres son ligeramente inferiores a aquellas del hombre.
- 5.—Las dosis de bismuto por inyección y por serie han sido elevadas (dosis media de cada inyección: 0,30 g de bismuto metálico*; dosis total por cura alrededor de 3 a 4 g. de bismuto metálico), ya sea en los intervalos de cada cura arsenical o si el tratamiento ha empezado por el arsénico, a que se les ha administrado durante un lapso de tiempo bastante largo.
- 6.—Los intervalos entre cada cura del tratamiento discontinuo han sido relativamente cortos.
- 7.—La tendencia creciente de tratar la sífilis primaria seronegativa como los otros estados de la sífilis precoz.

Los principios que se deberán tener presente en el curso del tratamiento son los siguientes:

- a) Emplear en cada inyección una dosis relativamente fuerte de arsenobenzoles o de compuestos bismúticos o mercuriales, suministrando la dosis con intervalos relativamente cortos, especialmente al principio.

* Estas cifras han sido tomadas textualmente de: "Le Traitement de la syphilis" del Bull. Trim. de l'organ. d'Hyg., IV N.º 1. Relator: H. Martenstein.

b) Evitar la administración de los medicamentos a intervalos tales que permitan repulular a los parásitos, para lo que se mantendrá una ofensiva continuada contra la enfermedad.

c) Tratar los casos primarios tan enérgicamente como los casos secundarios.

Los expertos recomiendan además abstenerse del uso de preparaciones mercuriales insolubles administradas por vía intramuscular.

La documentación estudiada no permite pronunciarse claramente sobre la superioridad del tratamiento continuo sobre el tratamiento discontinuo con series de inyecciones muy cercanas y separadas sólo por intervalos de reposo de algunas semanas o vice-versa, como tampoco sobre las ventajas del empleo del arsenobenzol con bismuto o mercurio en curas conjugadas o alternadas.

Sin embargo, parece posible, de acuerdo con los resultados del estudio analítico de numerosas observaciones y de la experiencia personal de los especialistas, proponer por una parte un plan de tratamiento discontinuo y otro de tratamiento continuo, susceptibles ambos de dar resultados satisfactorios en los casos ordinarios de sífilis reciente.

Esto no excluye que el tratamiento discontinuo que se considera, sea en realidad un tratamiento continuo o casi continuo, en razón de la absorción prolongada del bismuto, que prosigue durante algunas semanas después de la interrupción temporal del tratamiento.

Parece que la regularidad de la administración del medicamento es un factor de importancia capital para lograr resultados satisfactorios; es allí donde está la gran ventaja del tratamiento continuo o del tratamiento discontinuo con pequeños intervalos.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LA SIFILIS RECIENTE
(Primaria y Secundaria)

| Semanas de tratamiento | Dosis de medicamentos | | CURAS TOTALES |
|------------------------|-----------------------|------------|--|
| | Nearsfenamina cg. | Bismuto g. | |
| 1 | 15 + 30 + 45 = 90 | descanso | |
| 2 | 60 + 75 = 1,35 | " | |
| 3 | 75 | " | |
| 4 | 75 | " | |
| 5 | 75 | " | |
| 6 | 75 | " | Elevar la dosis a 0,90 por inyección en casos de individuos de peso superior a 75 kg. Dosis total 914: 6,75, |
| 7 | 75 | " | |
| 8 | 75 | " | |
| 9 | descanso | 0,20 × 2 | |
| 10 | " | 0,20 × 2 | Hidróxido de bismuto XII am polletas. |
| 11 | " | 0,20 × 2 | |
| 12 | " | 0,20 × 2 | |
| 13 | 30 + 45 = 75 | descanso | |
| 14 | 60 | " | |
| 15 | 60 | " | Elevar la dosis a 0,75 por iny. en casos de individuos de peso superior a 75 kg. |
| 16 | 60 | " | Nearsfenamina: 6,75. |
| 17 | 60 | " | |
| 18 | 60 | " | |
| 19 | 60 | " | |
| 20 | 60 | " | |
| 21 | 60 | " | |
| 22 | descanso | 0,30 × 2 | Iodo bismutato de quinina. |
| 23 | " | 0,30 × 2 | |
| 24 | " | 0,30 × 2 | |
| 25 | " | 0,30 × 2 | |
| 26 | " | 0,30 × 2 | |
| 27 | " | 0,30 × 2 | |
| 28 | 30 + 45 = 75 | descanso | |
| 29 | 60 | " | |
| 30 | 60 | " | Elevar a 0,75 la dosis por iny. en casos de indiv. de peso superior a 75 kg. |
| 31 | 60 | " | |
| 32 | 60 | " | |
| 33 | 60 | " | Nearsolán 6,70 grs. |
| 34 | 60 | " | |
| 35 | 60 | " | |
| 36 | 60 | " | |
| 37 | 60 | " | |
| 38 | descanso | 0,20 × 2 | |
| 39 | " | 0,20 × 2 | |
| 40 | " | 0,20 × 2 | |
| 41 | " | 0,20 × 2 | Iodo bismutato de quinina. Inyecciones XVI. |
| 42 | " | 0,20 × 2 | |
| 43 | " | 0,20 × 2 | |
| 44 | " | 0,20 × 2 | |
| 45 | " | 0,20 × 2 | |
| 46 | 30 + 45 = 75 | descanso | Nearsfenamina 6,60 gr. |
| 47 | 60 | " | |
| 48 | 60 | " | |
| 49 | 60 | " | Elevar a 0,75 la dosis por inyec. en casos de indiv. de peso superior a 75 kg. |
| 50 | 60 | " | |
| 51 | 60 | " | |
| 52 | 60 | " | |
| 53 | 60 | " | |
| 54 | 60 | " | |
| 55 | descanso | 0,20 × 2 | Iodo bismutato de quinina X ampolletas. |
| 56 | " | 0,20 × 2 | |
| 57 | " | 0,20 × 2 | |
| 58 | " | 0,20 × 2 | |
| 59 | " | 0,20 × 2 | |
| 60 | " | 0,20 × 2 | |

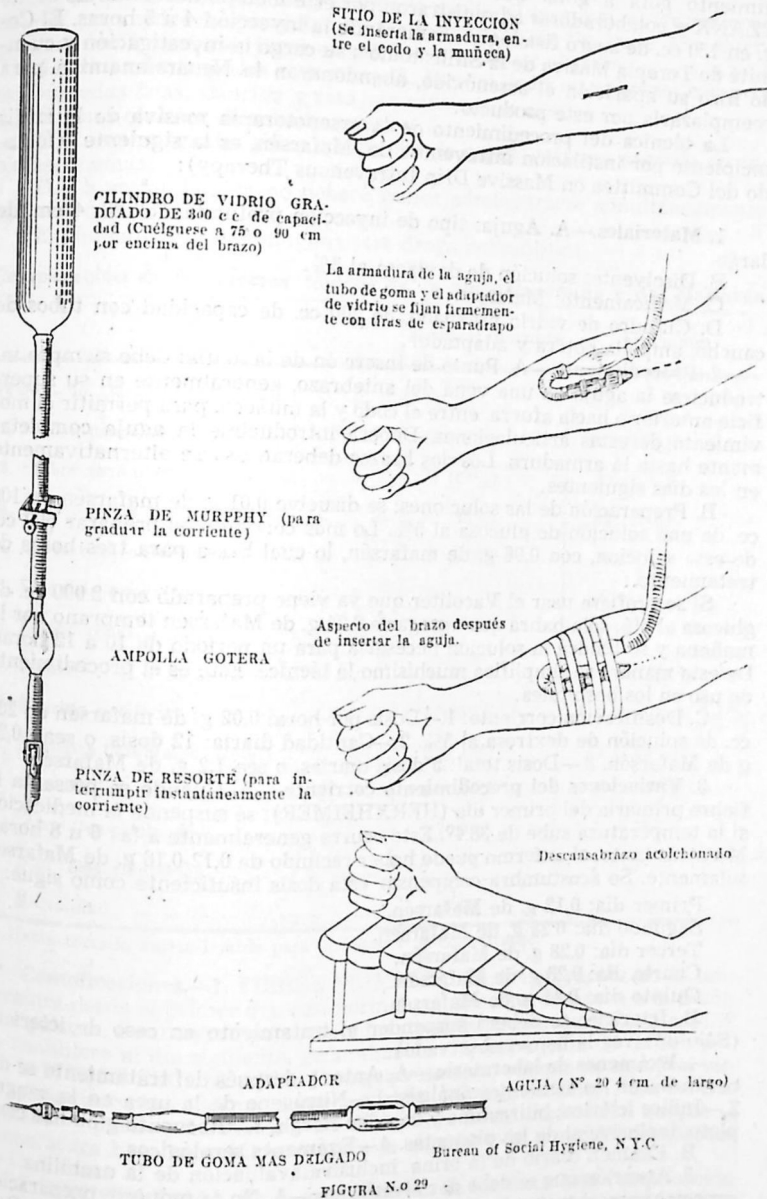
Una vez que se haya terminado el tratamiento, el enfermo deberá continuar sometido a una observación clínica y serológica que en ningún caso deberá ser inferior a 3 años. Un análisis del líquido céfalo-raquídeo es indispensable, al menos, antes del término del periodo de observación.

En Estados Unidos de Norteamérica, los esquemas que tienen mayor aceptación son los recomendados por el Cooperative Group, que consisten en periodos alternados de tratamiento de arsfenamina y bismuto durante 70 semanas, sin ningún intervalo de descanso. Se hacen 5 curas de arsfenamina y otras tantas de bismuto; cada cura de arsfenamina es seguida de otra de bismuto. La serie de arsfenamina, excepto la primera, comprende 6 semanas de inyecciones. Las curas de bismuto están compuestas por 4 a 10 inyecciones. Si el ungüento mercurial substituye el bismuto, se da yoduro de potasio conjuntamente.

WISE, ASTRECHAN y J. WOLF sugieren el siguiente esquema:

| Día o semana | Para sífilis reciente: Droga | Modo de administración |
|--------------|--|------------------------------|
| Día 1 | Bismuto 0.1 gr. | |
| " 3 | Neoarsfenamina 0.2 — 0.3 | |
| " 5 | Bismuto 0.20 | |
| " 8 | Neoarsfenamina 0.4 — 0.5 | |
| " 10 | Bismuto 0.20 | |
| " 12 | Neoarsfenamina 0.60 | |
| " 15 | Bismuto 0.20 | |
| Semana 3 — 5 | Bismuto Neoarsfenamina 0.60 | Una vez a la semana cada uno |
| 6 — 9 | Neoarsfenamina | Una vez a la semana |
| 9 | REACCION DE WASSERMANN | |
| 10 — 13 | Bismuto | Una vez a la semana |
| 14 | REACCION DE WASSERMANN | |
| 14 — 19 | Bismuto Neoarsfenamina 0.30 — 0.60 | Una vez a la semana cada uno |
| 20 — 23 | Neoarsfenamina | Una vez a la semana |
| 24 | REACCION DE WASSERMANN. DESCANSO | |
| 25 — 30 | Bismuto | Una vez a la semana |
| 31 — 36 | Bismuto Neoarsfenamina 0.30 — 0.60 | Una vez a la semana cada uno |
| 37 — 40 | Neoarsfenamina 0.60 | Una vez a la semana |
| 40 | REACCION DE WASSERMANN. | |
| 41 — 42 | DESCANSO | |
| 43 — 48 | Bismuto 0.20 | Una vez a la semana |
| 48 | REACCION DE WASSERMANN EN EL LIQUIDO CEFALO-RAQUIDEO | |
| 49 — 54 | Bismuto 0.20 Neoarsfenamina 0.30 — 0.60 | Una vez a la semana cada uno |
| 55 — 58 | Neoarsfenamina 0.30 — 0.60 | Una vez a la semana |
| 58 | REACCION DE WASSERMANN. | |
| 59 — 60 | DESCANSO | |
| 61 — 66 | Bismuto 0.20 | Una vez a la semana |
| 67 — 72 | Bismuto 0.20 Neoarsfenamina 0.30 — 0.60 | Una vez a la semana cada uno |
| 73 — 76 | Neoarsfenamina 0.60 | Una vez a la semana |
| 77 — 78 | DESCANSO | |
| 79 — 90 | Bismuto 0.20 | Una vez a la semana |
| 91 — 140 | SIN TRATAMIENTO EN OBSERVACION REACCION DE WASSERMANN CADA SEIS MESES. | |

ARSENOTERAPIA MASIVA EN LA SIFILIS RECIENTE (tratamiento de cinco días).—En 1931, HYMAN y colaboradores anunciaron que por el procedimiento de la fleboclisis gota a gota se podían administrar sin mayor



SITIO DE LA INYECCION (Se inserta la armadura, entre el codo y la muñeca)

CILINDRO DE VIDRIO GRADUADO DE 300 c.c. de capacidad (Cuelguese a 75 o 90 cm por encima del brazo)

La armadura de la aguja, el tubo de goma y el adaptador de vidrio se fijan firmemente con tiras de esparadrapo

PINZA DE MURPHY (para graduar la corriente)

Aspecto del brazo después de insertar la aguja.

AMPOLLA GOTERA

PINZA DE RESORTE (para interrumpir instantaneamente la corriente)

Descansabrazo acolchonado

ADAPTADOR

AGUJA (N° 20 4 cm de largo)

TUBO DE GOMA MAS DELGADO

Bureau of Social Hygiene, N.Y.C.

FIGURA N.º 29

Técnica e instrumental para arsenoterapia masiva.

riesgo cantidades considerables de medicamentos; las mismas dosis resultan peligrosas al ser inyectadas rápidamente y a altas concentraciones. Pronto CHARGIN y LEYFER, en compañía de los mismos autores, iniciaron ensayos en el tratamiento de la sífilis con Neoarsfenamina, aplicando el procedimiento gota a gota. Los resultados fueron alentadores. En Francia, TZANK y colaboradores administraron por este método dosis diarias de 1,5 g. en 150 cc. de suero fisiológico, demorando la inyección 4 a 5 horas. El Comité de Terapia Masiva de la Sífilis tomó a su cargo la investigación y cuando hizo su aparición el arsenóxido, abandonaron la Neoarsfenamina para reemplazarla por este producto.

La técnica del procedimiento de la arsenoterapia masiva de la sífilis incipiente por instilación intravenosa de Mafarsén, es la siguiente (toma del Committee on Massive Drip Intravenous Therapy):

1. **Materiales.**—A. Aguja: tipo de inyección profunda, N.º 20; 4 cm. de largo.

B. Disolvente: solución de dextrosa al 5%.

C. Medicamento: Mafarsén.

D. Cilindro de vidrio graduado, de 300 cc. de capacidad con tubos de caucho, ampolla gotera y adaptador.

2. **Procedimiento.**—A. Punto de inserción de la aguja: debe siempre introducirse la aguja en una vena del antebrazo, generalmente en su superficie anterior o hacia afuera, entre el codo y la muñeca, para permitir el movimiento de estas articulaciones. Deberá introducirse la aguja completamente hasta la armadura. Los dos brazos deberán usarse alternativamente en los días siguientes.

B. Preparación de las soluciones: se disuelve 0,01 g. de mafarsén en 100 cc. de una solución de glucosa al 5%. Lo más corriente es preparar 600 cc. de esta solución, con 0,06 g. de mafarsén, lo cual basta para tres horas de tratamiento.

Si se prefiere usar el Vacoliter que ya viene preparado con 2.000 cc. de glucosa al 5%, sólo habrá que agregarle 0,24 g. de Mafarsén temprano por la mañana y se tendrá la solución necesaria para un período de 10 a 12 horas. De esta manera se simplifica muchísimo la técnica. Este es el procedimiento de uso en los hospitales.

C. Dosificación corriente: 1.—Dosis por hora: 0,02 g. de mafarsén en 200 cc. de solución de dextrosa al 5%. 2.—Cantidad diaria: 12 dosis, o sean 0,24 g. de Mafarsén. 3.—Dosis total: 5 dosis diarias, o sea 1,2 g. de Mafarsén.

3. **Variaciones del procedimiento corriente.**—A. Cuando se presenta la fiebre primaria del primer día (HERXHEIMER): se suspende la medicación si la temperatura sube de 38,4º. Esto ocurre generalmente a las 6 u 8 horas. Mientras tanto, el enfermo puede haber recibido de 0,12-0,16 g. de Mafarsén solamente. Se acostumbra compensar esta dosis insuficiente como sigue:

Primer día: 0,12 g. de Mafarsén.

Segundo día: 0,28 g. de Mafarsén.

Tercer día: 0,28 g. de Mafarsén.

Cuarto día: 0,28 g. de Mafarsén.

Quinto día: 0,24 g. de Mafarsén.

B. Ictericia: se deberá suspender el tratamiento en caso de ictericia. (Sólo una vez la hemos observado).

4. **Exámenes de laboratorio.**—A. Antes y después del tratamiento se deberán hacer los siguientes análisis: 1.—Nitrógeno de la urea en la sangre. 2.—Índice icterico; bilirrubina y van den Bergh. 3.—Recuento globular completo, inclusive el de las plaquetas. 4.—Exámenes serológicos.

B. Examen diario de la orina, inclusive evaluación de la urobilina.

5. Atención que se debe dar al enfermo.—A. No se requiere preparación especial para el tratamiento. Se darán purgantes sólo cuando estén indica-

dos. Se puede dar un enema en la noche anterior para evitar la frecuencia de las cámaras durante el tratamiento.

B. Dieta sólida corriente de tres comidas diarias; algunos enfermos toman uno o dos emparedados temprano por la noche. Entre las comidas se dan bebidas azucaradas.

C. Se saca la aguja a las 7 u 8 de la noche, al terminar el tratamiento del día, para volverla a insertar en el otro brazo al día siguiente. Los enfermos pueden levantarse, jugar cartas, leer o escuchar el radio.

6. **Tratamiento de los síntomas.**—A. Para el dolor en el brazo: compresas húmedas frías, aspirina y rara vez codeína.

B. Para el dolor de cabeza: aspirina.

C. Como purgante: polvo compuesto de regaliz, cáscara sagrada en tabletas, enemas.

D. La sulfanilamida no deberá nunca administrarse simultáneamente con este tratamiento.

E. No deberá usarse ninguna otra droga antisifilítica.

Comparación de los efectos tóxicos de la neoarsfenamina y del Mafarsén

| | Neoarsfenamina | Mafarsén |
|---|----------------|------------------|
| Número de tratamientos | 111 | 283 |
| 1. Fiebre primaria | 69 (62%) | 115 (41%) |
| 2. Fiebre secundaria | 71 (64%) | 35 (12%) |
| 3. Toxicoderma | 50 (45%) | 32 (11%) |
| 4. Dermatitis exfoliativa | 1 (0.9%) * | 0 |
| 5. Discrasia sanguínea | 0 | 0 |
| 6. Lesión renal | 0 | 0 |
| 7. Ictericia. | 4 (3.6%) | 2 (0.7%) |
| 8. Neuritis periférica | 39 (35%) | 5 (benigna 1,7%) |
| 9. Síntomas cerebrales (total) | 2 (1.8%) | 3 (1.06%) |
| a. Encefalitis hemorrágica | 1 (0.9%) | 1 (0.35%) |
| b. Convulsiones | 1 (0.9%) | 1 (0.35%) |
| c. Desorientación | 0 | 1 (0.35%) |
| 10. Mortalidad | 1 (0.9%) | 0 |

*—Había tomado sulfanilamida para una gonorrea concurrente.

• **Complicaciones.**—1. **FIEBRE PRIMARIA.** Elevación rápida de la temperatura desde el primer día, casi normal por la noche y normal a la mañana siguiente. Se interrumpe el tratamiento si la temperatura llega a 38,5º. Se restablece al día siguiente, generalmente sin reaparición de la fiebre.

2. **FIEBRE SECUNDARIA.** Esta generalmente, aunque no siempre, viene asociada de toxicoderma; aparece durante la tarde del último día del tratamiento y puede persistir de 1 a 4 días. No requiere medicación porque la temperatura baja espontáneamente a la normal y la erupción desaparece en 1 a 2 días.

3. **TOXICODERMA.** En la gran mayoría de los casos esta complicación ocurre el 7.º día, precedida y acompañada de fiebre, casi siempre morbilosa

y rara vez en forma de urticaria. No la hemos visto nunca convertirse en dermatitis exfoliativa.

4. DERMATITIS EXFOLIATIVA. El único caso de dermatitis exfoliativa ocurrió 6 semanas después del tratamiento con neoarsfenamina, en un enfermo que había tomado fuertes dosis de sulfanilamida para la gonorrea.

5. DISCRASIAS SANGUINEAS. Ninguna ocurrió en las dos series.

6. LESIONES RENALES. Fuera de haberse observado en algunos casos ligeras trazas de albúmina en la orina, no ha habido evidencia de lesiones renales.

7. ICTERICIA. Se ha observado solamente en forma benigna y transitoria, por espacio de menos de una semana. También se ha notado una ligera elevación del índice icterico al terminar el tratamiento, sin ictericia clínica ni coluria. No se observaron atrofia amarilla aguda del hígado ni lesiones hepáticas tardías. Un alcohólico crónico de muchos años tuvo ictericia 6 meses después de la medicación, pero sanó en 3 semanas.

8. NEURITIS PERIFERICA. Se notó solamente en forma benigna de tipo puramente sensitivo, sin causar invalidez. En los tratados con Mafarsén se observaron 5 casos dudosos con parestesias (sin síntomas objetivos) que desaparecieron espontáneamente.

9. SINTOMAS CEREBRALES. En los enfermos tratados con arsfenamina se notaron 2 casos, uno de encefalitis hemorrágica típica con terminación fatal y otro que sufrió un solo ataque de convulsiones, las cuales cesaron pronto, completa y espontáneamente. Este enfermo ha sido observado durante 19 meses y se encuentra perfectamente bien. En los pacientes tratados con Mafarsén hubo 3 casos. Un joven de 26 años que sufría de reumatismo cardiovascular tuvo convulsiones 2 días después de la medicación, cayó en estado de estupor y permaneció en él por 48 horas, recuperando después gradualmente el conocimiento. Se le hicieron varias punciones lumbares con extracción de 30 a 40 cc. de líquido cefalorraquídeo cada vez; repetidas inyecciones intravenosas de paraldehído (2 cc. por dosis) como sedativo. Se encuentra bien desde entonces. Los otros dos casos fueron benignos, uno con un ataque de convulsiones, que se recuperó completamente; el otro sufrió de confusión mental, con mejoría completa y espontánea.

10. MORTALIDAD. El único caso fatal fué el ya mencionado de encefalitis hemorrágica que ocurrió con la arsfenamina. No hubo mortalidad con el Mafarsén.

TRATAMIENTO DE LA SIFILIS LATENTE.—Se consideran como sífilis latentes aquellas que, sin presentar manifestaciones clínicas de sífilis, reúnen las siguientes condiciones: a) antecedentes positivos de sífilis y reacciones serológicas positivas; b) antecedentes positivos y reacciones negativas que después de reactivación se hagan positivas; c) antecedentes negativos y reacciones positivas, repetidas en diferentes laboratorios y con diversos métodos.

En estos casos no existe la urgencia del blanqueo ni de la supresión de la contagiosidad, pero deben ser considerados como casos que requieren un tratamiento relativamente vigoroso, con el objeto de alcanzar la curación definitiva. Estos enfermos, abandonados a su suerte, presentan en un 40% manifestaciones tardías graves de sífilis. El tratamiento debe ser bien conducido, porque, existiendo un relativo equilibrio entre la espiroqueta y la inmunidad, la administración del medicamento antisifilítico rompe este equilibrio y si el tratamiento no es adecuado, los daños van a ser seguramente mayores que los beneficios que se deseaban obtener. La opción es hacer un buen tratamiento o no hacer nada, pero no un tratamiento a medias. El esquema de tratamiento no difiere grandemente del de la sífilis

reciente. Cabría solamente el reemplazo de la neoarsfenamina por el arsenóxido. WISE, ASTRECHAN y J. WOLF recomiendan el siguiente:

TRATAMIENTO DE LA SIFILIS LATENTE:

| Semana | Droga | Modo de administración |
|-----------|---|--|
| 1 — 4 | | |
| 5 — 14 | Mafarsén 30 — 60 mg | Bismuto 0.1 — 0.2 Cada 5 días Una vez a la semana cada uno. |
| 15 | REACCION SEROLOGICA EN LA SANGRE Y EN EL LIQUIDO CEFALORRAQUIIDEO | |
| 16 — 22 | | Bismuto 0.1 — 0.2 Una vez a la semana |
| 23 — 32 | Mafarsén 30 — 60 mg. | Bismuto 0.1 — 0.2 Una vez a la semana |
| 33 — 40 | | Bismuto 0.1 — 0.2 Una vez a la semana |
| 41 — 42 | DESCANSO. REACCION DE WASSERMANN EN LA SANGRE | |
| 43 — 52 | Mafarsén 30 — 60 mg. | Bismuto 0.1 — 0.2 Una vez a la semana cada uno |
| 53 — 56 | DESCANSO | |
| 57 — 64 | | Bismuto 0.1 — 0.2 Una vez a la semana |
| 65 — 74 | Mafarsén 30 — 60 mg. | Una vez a la semana |
| 75 — 80 | DESCANSO. REACCION DE WASSERMANN EN LA SANGRE | |
| 81 — 90 | | Bismuto 0.1 — 0.2 Una vez a la semana |
| 91 — 100 | Mafarsén 30 — 60 mg. | Una vez a la semana |
| 101 — 110 | | Bismuto 0.1 — 0.2 Una vez a la semana |

SIFILIS CARDIOVASCULAR.—Las formas más comunes que adopta la sífilis cardiovascular son las arteritis, el aneurisma de la aorta, la aortitis con insuficiencia de los velos aórticos, la coronaritis sifilítica. La prevención de la sífilis cardiovascular se resuelve en un correcto tratamiento de la etapa inicial de la infección. En los casos estudiados por el Cooperative Group y observados por largos periodos, hasta de 20 años, en ninguno de los pacientes tratados se presentó una forma grave de sífilis cardiovascular.

Las directivas generales del tratamiento en estos casos son:

- 1.—Los tratamientos vigorosos no encuentran aquí aplicación y significan grave riesgo.
- 2.—Si existe insuficiencia cardíaca, ésta será tratada en la forma habitual: reposo en cama, digitalización previa; el tratamiento específico no se iniciará sino una vez obtenida la compensación.
- 3.—Los arsenicales que se inyectan por la vía endovenosa, especialmente el 914, están contraindicados si existe o ha existido una grave manifestación de insuficiencia cardíaca.
- 4.—Cada vez que hubiere necesidad, por las circunstancias del enfermo, de llegar a un tratamiento enérgico, éste se iniciará con los medicamentos menos activos, yoduro de potasio, inyecciones mercuriales, bismuto, hasta llegar en lenta progresión al empleo del arsénico.
- 5.—Los arsenicales y el 914 en especial pueden provocar peligrosas reacciones (reacciones de HERXHEIMER en las coronarias). Ya WILSON,

en 1932, demostró que con la inyección de neoarsfenamina en 5 casos de sífilis de la aorta, se produjeron apreciables alteraciones del electrocardiograma. La muerte súbita ha sido señalada también en casos semejantes. Nosotros hemos estudiado comparativamente las reacciones electrocardiográficas en grupos de enfermos con sífilis cardiovascular con neoarsolán y arsenóxido; se tomaron trazados seriados durante todo el día después de la inyección y hemos podido comprobar que con neoarsolán se producen, en un cierto porcentaje, manifestaciones subjetivas, dolores precordiales y alteraciones electrocardiográficas. Estas no se presentaron en absoluto o fueron mucho más discretas en el caso del empleo de oxiarsolán.

6.—De una manera general puede decirse entonces que si fuere necesario llegar a la cura hasta el empleo del arsénico, deberá preferirse este último producto (arsenóxido) y sólo después de haber pasado por una etapa de tratamiento con medicamentos menos activos.

TRATAMIENTO DE LA NEUROSIFILIS PARENQUIMATOSA.—La neurosífilis parenquimatosa se caracteriza por la resistencia a los procedimientos habituales de tratamiento. El progreso más trascendental ha sido el descubrimiento de WAGNER VON JAUREGG, consistente en la inoculación de la malaria. Desde entonces, la piretoterapia y la malarioterapia constituyen el procedimiento terapéutico más importante, en conjunción con la quimioterapia, para el tratamiento de estos casos.

PIRETOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA SIFILIS.—La piretoterapia, asociada a la quimioterapia (Tryparsamida), es el tratamiento de elección de la parálisis general. La taboparálisis, la tabes dorsal y la tabes superior responden también a esta terapia, aunque en menor grado. Lo mismo vale para las sífilis quimio-resistentes en general y para los enfermos que no toleran los tratamientos intensivos.

Se denomina piretoterapia al procedimiento que eleva la temperatura de todo el organismo sobre la normal. Los métodos para su ejecución son los siguientes:

- 1.—Procedimientos biológicos:
 - a. Malaria (terciana).
 - b. Fiebre recurrente.
 - c. Vacuna tífica.
 - d. Inyecciones intramusculares de leche.
- 2.—Procedimientos físicos:
 - a. Calor irradiado.
 - Diatermia en gabinetes.
 - Inducción electromagnética en gabinetes.
 - Rayos infrarrojos en gabinetes.
 - b. Hidroterapia:
 - Baños calientes (prolongados durante una hora a 40°).
 - c. Calor conducido:
 - Aire caliente (en cámara con aire acondicionado) y
 - Dispositivos eléctricos.

En los grandes hospitales, especialmente aquellos destinados a insanos, la inoculación de terciana es el método de elección.

Técnica de la malarioterapia.—1.—Examen previo del enfermo: a) Período, b) Presión arterial, c) Hemograma y leucograma, d) Examen de orina, e) Uremia, f) Glicemia y g) Electrocardiograma.

2.—Indicaciones clínicas: a) Parálisis general reciente o tardía, b) Pa-

rálisis general asintomática, c) Taboparálisis, d) Tabes dorsal reciente, e) Tabes dorsal tardía con reacciones negativas en el líquido céfalo-raquídeo, f) Atrofia óptica, g) Neurosífilis asintomática, h) Neurosífilis congénita, i) Sífilis meníngea precoz (después de un tratamiento con arsfenamina y bismuto).

3.—Contraindicaciones: a) Edad sobre el límite convencional de 50 años, b) Enfermedades respiratorias agudas, c) Tuberculosis activa, d) Caquexia marcada, e) Aneurisma aórtico, f) Miocarditis, degeneración adinámica arterioesclerosis, h) Embarazo, i) Nefritis con albuminuria intensa, uremia elevada y retención marcada del nitrógeno no proteico, j) Obescentes, m) Enfermedades hepáticas (con pruebas de insuficiencia hepática positivas).

4.—Fuente de la terciana: a) Enfermos sometidos a malarioterapia, b) Enfermos de malaria, c) Enviar el germen por vía aérea, si la fuente está distante.

5.—Métodos de inoculación: a) La vía subcutánea es la más segura. El período de incubación es de 7 a 12 días. Los accesos palúdicos se repiten en forma regular. La inoculación se hace en la región interescapular, desinfectando previamente la piel con iodo y alcohol. Se inyectan 5 cc. de sangre del dador con la mayor rapidez, para evitar su coagulación. La aguja se introduce en varias direcciones desde el punto central, para aumentar la superficie de absorción.

b) Vía intramuscular: de técnica idéntica.

c) Vía endovenosa: tiene el remoto peligro de las embolias. El período de incubación es más corto (1 a 7 días); en un principio, la fiebre es irregular y posteriormente los accesos tienden a repetirse todos los días (forma cuotidiana).

El paciente debe ser informado acerca de la sintomatología de la enfermedad que se va a desarrollar y debe ingresar al hospital apenas se produzca el primer acceso.

6.—Fracaso de la inoculación: a) Inmunidad específica a una cepa de Plasmodium, b) Infección malarica ya existente, y c) Presencia de medicamentos como quinina, bismuto y arsénico, en la sangre.

7.—Cuidados durante la malaria: El enfermo debe guardar cama y la temperatura se medirá cada 3 horas. No es necesario aislarlo. Es necesario dejar evolucionar 10 a 16 accesos antes de interrumpir el tratamiento. El enfermo puede levantarse entre los accesos. Se prescribe una dieta liviana. Durante todo el tratamiento se proscribe el alcohol. Durante el acceso febril pueden hacerse fricciones con alcohol. Durante el calofrío, el enfermo necesita mucha ropa y bolsas de agua caliente. Al terminar la sudación, se cambiará la ropa.

Los exámenes que a continuación anotamos deben hacerse durante el tratamiento: a) Determinación diaria de la presión arterial; si la presión sistólica cae por debajo de 75 milímetros de mercurio hay que interrumpir inmediatamente el tratamiento con inyecciones endovenosas de diclorhidrato de quinina.

b) Hemograma y determinación de la hemoglobina; además, examen de orina 3 veces a la semana.

c) Uremia: si sobrepasa de 75 cg. por litro, la malaria debe ser interrumpida inmediatamente.

d) Examen diario de las conjuntivas, con el objeto de descubrir una ictericia. Vigilar la esplenomegalia. Determinación de la bilirubinemia 2 veces a la semana.

e) El tratamiento será interrumpido inmediatamente en los siguientes casos: descenso brusco de la temperatura, descompensación cardíaca, icte-

ricia, vómitos biliosos, aumento del bazo. Si la temperatura sobrepasa los 39,5° conviene bajarla, dando inmediatamente quinina, en dosis de 0,20 g., 3 veces al día.

8.—Tratamiento para interrumpir la malaria. Dar un purgante salino. Si no hay antecedentes de susceptibilidad a la quinina, administrarla en la forma que se indicará posteriormente. En general, el paciente puede abandonar el hospital al 3.er día de tratamiento quinínico. En caso de haber sensibilidad a la quinina, se usará Atebrina.

9.—Cuidados posteriores. El paciente en general está anémico, débil y enflaquecido. Antes de abandonar el hospital se controla el peso, el hemograma y la hemoglobina; conviene además buscar en el frotis los plasmodium. Se prescribe entonces una dieta rica en vitaminas y de alto valor calórico, además de hierro. A las 4 semanas se comienza el tratamiento con los arsenicales pentavalentes, bismuto y iódicos.

Técnica de la piretoterapia física.—La piretoterapia física hecha en gabinetes especiales, bajo una dirección técnica, ofrece al médico un procedimiento con el mínimo de riesgo, el máximo de comodidad y el mínimo de hospitalización. Cada sesión requiere un día con su noche de hospitalización. En los intervalos puede hacerse una quimioterapia vigorosa. Con la ayuda de un personal adecuado, puede elevarse la temperatura a 39-40° durante 3 a 6 horas con un control perfecto.

1.—Indicaciones: las de la malarioterapia.

2.—Contraindicaciones: a) Arterioesclerosis generalizada (50 o más años de edad), b) Enfermedad cerebral orgánica avanzada, c) Insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco, d) Diabetes, e) Nefrosis avanzada, f) Nefritis aguda, g) Enfermedades neurológicas con pérdida de la sensibilidad, h) Embarazo, i) Caquexia o marasmo, j) Pacientes dementes.

3.—Examen físico y exámenes de laboratorio como para la malarioterapia.

4.—Preparación del enfermo: a) el día anterior a la sesión: administración de 5 a 8 g. de NaCl en el plazo de 12 horas, administración de 2 a 3 litros de agua, un enema al acostarse.

b) Inmediatamente antes de comenzar el tratamiento: enema jabonoso, una comida ligera, llevarlo al gabinete. Se administra un sedante si el paciente se intranquiliza.

Al terminar el tratamiento cuando la temperatura llega a 37° y está empapado en transpiración: se seca y se cubre con ropas livianas solamente. Algunas horas después, administración de 500 cc. de una solución de glucosa al 5-10% y otra de NaCl.

Tratamiento de los accidentes: A. Indicaciones para interrumpir la piretoterapia: A. Indicaciones para interrumpir la piretoterapia:

1.—Falla cardíaca (los signos precoces son palidez peribucal con cara congestionada).

2.—Cianosis.

3.—Frecuencia del pulso sobre 170, irregular, filiforme.

4.—Convulsiones o temblores generalizados.

5.—Delirio violento.

6.—Síncope.

B. Medidas que deben tomarse inmediatamente frente a estos signos:

1.—La enfermera debe avisar inmediatamente al médico.

2.—El paciente debe ser descubierto totalmente y

a.—todo su cuerpo se expone a una corriente de aire frío,

b.—pequeños trozos de hielo se colocan sobre la piel, frotándola si la temperatura rectal desciende a 37°.

c.—se le hace inhalar una mezcla de anhídrido carbónico y oxígeno con la máscara.

C. Situación desesperada:

1.—Inyección endovenosa de cafeína o de digital.

2.—Inyección intracardiaca de adrenalina.

3.—Estimular la piel por medio de fricciones y

4.—Respiración artificial.

SODOKU

Es una infección a espiroquetas (Espiriqueta morsus muris), transmitida por la mordedura de la rata. La herida cicatriza habitualmente en pocos días, durante los cuales incuba la infección específica (1 a 3 semanas). En el sitio de la herida, al cabo de este tiempo, se pone tumefacto, doloroso y se ulcera, tomando el aspecto de un chancro. Hay linfangitis y adenopatía satélite, acompañado todo ello de los síntomas generales de una infección: fiebre, malestar general, anorexia, cefaleas y aun calofríos; la curva febril se desarrolla como accesos que duran 2 a 3 días y que alternan con períodos de apirexia de 5, 6 o más días. Puede aparecer también una erupción cutánea de caracteres y localización variable, habitualmente generalizada, con aspecto máculo-papular o eritematoso. En nuestro país se han descrito sólo 3 a 4 casos de Sodoku.

TRATAMIENTO.—El 914 es el medicamento habitualmente usado y basta en general para obtener la curación. Durante los períodos febriles se aconsejan dosis medias de 45 cg. en el adulto; en el niño, dosis medias de 30 cg. Si nuevos accesos se produjeran, habría que inyectar dosis mayores.

ESPIROQUETOSIS ICTEROHEMORRAGICA O ENFERMEDAD DE WEIL

Enfermedad producida por la *Leptospira icterógena*. Se caracteriza por un comienzo agudo con las manifestaciones generales de un cuadro infeccioso de gravedad variable; en la gran mayoría, la fiebre se eleva a 39-40°, evolucionando así durante 2 semanas; después de un período de apirexia de 3 a 4 días se produce un nuevo brote de corta duración (3 a 6 días).

TRATAMIENTO.—El tratamiento específico de la enfermedad consiste en el empleo de la sueroterapia; ésta puede hacerse en la forma de suero de convalecientes, que naturalmente es sumamente difícil de obtener. También se ha probado el suero de conejo, ya que el suero de caballo fué ensayado con resultados negativos. La dosis es de 30 a 40 cc. inyectados por vía intramuscular. El mejor resultado se obtiene cuando se administra antes del estallido de la ictericia.

Mucha importancia tiene en esta afección el tratamiento general, dirigido especialmente a proteger la célula hepática con el régimen apropiado: abundante administración de líquidos y de glucosa.

FUSOESPIROQUETOSIS

Angina de Vincent; Plaut-Vincent angina; angina fusoespirilar. Absceso fusoespirilar del pulmón. Balanitis fusoespirilar. Dermatitis fusoespirilar.

Se trata de infecciones agudas de diversa localización. La localización bucal se caracteriza por un estado inicial infeccioso, con pequeña eleva-

ción térmica, malestar general, deglución dificultosa y al examen directo de la garganta se aprecian membranas blanco-grisáceas sobre las amígdalas y tejidos adyacentes, que al desprenderse dejan ver una ulceración superficial y una necrosis más extensa y crateriforme. Siempre hay compromiso de los ganglios cervicales, que se encuentran inflamados y dolorosos. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la difteria y con la sífilis, diagnóstico que en último término sólo es posible por la investigación bacteriológica. Debe tenerse presente también el diagnóstico diferencial con la agranulocitosis y con las leucemias agudas.

TRATAMIENTO.—El tratamiento, según G. BLUMER, se basa en los siguientes hechos: 1) que el germen es anaerobio; 2) que es más o menos susceptible a ciertos espiroquetidas, y 3) que las malas condiciones higiénicas locales y la dieta inapropiada son los factores predisponentes más importantes.

En consecuencia, el tratamiento consistirá en el **reposo en cama, una abundante administración de líquidos** y la **regulación de la dieta**. Indudablemente que a este respecto el punto más interesante es el **contenido vitamínico** de la misma y se aconseja reforzarla con dosis liberales de vitamina C.

Como tratamiento local, se recomienda el empleo del **peróxido de hidrógeno** y del **perborato de sodio**, con el objeto de provocar un abundante desarrollo de oxígeno, desfavorable al germen. El agua oxigenada se usará diluida al medio o al cuarto, en forma de gargarismos y pulverizaciones, y el perborato de sodio, en forma de polvo colocado directamente sobre las lesiones. Se emplea también la **nearsfenamina** en soluciones al 10% en glicerina o glucosa; pero los resultados en general han sido desalentadores para la mayoría. Últimamente, DUCHR ha ensayado el Mafarsén en soluciones al 1 y al 10%.

Espiroquetidas.—Se han empleado por la vía endovenosa las arsénaminas, que estarían indicadas especialmente cuando el proceso tiende a invadir los tejidos adyacentes. Su uso se justifica ampliamente y a menudo una simple inyección basta para obtener una franca mejoría. El **Stovarsol** por vía oral también es muy aconsejable. Estos mismos principios son valerosos para las localizaciones pulmonares, para la balanitis y para la dermatitis fusoespirilar.

TIFUS EXANTEMÁTICO

Existen 2 clases de tifus exantemático: uno, el llamado tifus histórico, de forma epidémica y transmitido por el piojo, y el tifus murino, transmitido por la pulga de la rata. Entre nosotros, sólo el primero se observa.

Se trata de una enfermedad grave, que comienza habitualmente de un modo brusco con calofríos e intensas cefaleas. La postración, la depresión general del sistema nervioso y el delirio son característicos. La erupción general del sistema nervioso y el delirio son característicos. La erupción maculosa se presenta entre el tercero y el octavo día, como un eritema maculoso que se localiza en el tronco y en las extremidades, y que puede hacerse petequeal o íntegramente hemorrágico. Evolucionan en un plazo de 14 a 15 días y termina habitualmente por crisis. Se trata de una enfermedad grave, con una mortalidad aproximada de 20%.

TRATAMIENTO.—No tiene tratamiento específico. El tratamiento es puramente sintomático y de los numerosos procedimientos ensayados ninguno ha probado fehacientemente contribuir a una modificación de la mortalidad. Las reglas generales por aplicar serán los cuidados del enfermo en cama, la dieta apropiada y la administración abundante de líqui-

dos, con el objeto de mantener la diuresis en lo posible por encima de 2 litros por 24 horas. Los líquidos se administrarán por las vías parenteral y ministración oral. Contra la hipertermia, lo más aconsejable es mantener al enfermo permanentemente bajo la influencia de la bolsa de hielo.

El tratamiento sintomático más importante es el que se refiere al empleo de los sedantes y de los hipnóticos. Estos enfermos presentan casi de regla agitación, delirio e insomnio pertinaz. La elección del medicamento se hará en el grupo de los bromuros o de los barbitúricos que servirán a este fin.

La insuficiencia circulatoria periférica se combate con la administración de líquidos, con analépticos cardio-respiratorios y con adrenalina. Se usan las soluciones de cloruro de sodio hipertónico con el objeto de restablecer el alterado balance de este electrólito.

PALUDISMO

GENERALIDADES.—El paludismo tiene como agente etiológico el *Plasmodium*, del cual existen las siguientes variedades: *P. malarie*, agente de la cuartana; *P. vivax*, agente de la terciana benigna, y *P. falciparum*, agente de la terciana maligna o fiebre estivo-otoñal. El *P. ovale* de STEPHENS es considerado por la mayoría de los autores como una variedad del *P. vivax*.

En la necesidad de dejar suficientemente fundamentadas las ideas terapéuticas de esta enfermedad, se hace indispensable reseñar brevemente la biología del parásito. Todos los *Plasmodium* del paludismo tienen dos ciclos distintos, uno en el hombre y otro en el mosquito (*Anopheles*). El ciclo en el hombre se denomina ciclo asexual y el hombre, en consecuencia, es huésped intermediario del *Plasmodium*, mientras que el ciclo en el mosquito es conocido con el nombre de ciclo sexual y el *Anopheles* resulta ser así el huésped definitivo del *Plasmodium*. Para la transmisión de la enfermedad, los dos factores son necesarios, el hombre y el mosquito.

La morfología es diferente para cada especie. En todos ellos la etapa más joven del desarrollo es un cuerpo redondo, en anillo, hialino, no pigmentado, que crece gradualmente dentro del glóbulo rojo hasta llenarlo completamente. Durante este desarrollo aparece un pigmento que deriva de la hemoglobina destruida en el glóbulo rojo parasitado y que se denomina melanina. Por último, el glóbulo rojo es destruido por el parásito y éste se divide en numerosos pequeños cuerpos de forma oval, que invaden el plasma sanguíneo, junto con el pigmento mencionado.

La morfología del parásito en su etapa de desarrollo en el *Anopheles* (gametocitos), es diferente de la que tiene lugar en el hombre (esquizontes). Los gametocitos del *P. vivax* y del *P. malarie* son redondos u ovalados y llenan prácticamente el glóbulo rojo cuando están en pleno desarrollo, mientras que los del *P. falciparum* tienen la forma de media luna. Los gametocitos no se segmentan en la sangre del hombre y tanto el macho como la hembra ofrecen reacciones tintoriales características. Como queda dicho, un ciclo del parásito se desarrolla en el hombre y otro en el *Anopheles*. El ciclo en el hombre se conoce con el nombre de esquizogonia y durante este ciclo el *Plasmodium* vive dentro de los glóbulos rojos del cuerpo humano. El tiempo requerido para el total desarrollo del ciclo es variable según la variedad considerada: el *P. malarie* requiere 72 horas; el *P. falciparum* 36 a 48 horas y lo mismo el *P. vivax*. El primer estado de desarrollo dentro del glóbulo rojo se conoce con el nombre de trofozoito. A medida que éste crece, la cromatina nuclear comienza a dividirse y las nuevas formas se denominan esquizontes. Cuando alcanzan su completo

dida que el embarazo avanza. Dosis tóxicas de quinina pueden llegar a producir el aborto.

Sobre la musculatura esquelética produce un incremento del poder contráctil, pero esta fase es transitoria y a mayores concentraciones aumenta la tendencia a la fatiga. Estos hechos tienen algún interés desde el momento que se ha comprobado que la miotonía congénita se influencia muy favorablemente por la acción del tratamiento quinínico.

Absorción, utilización y eliminación.—La quinina se absorbe rápidamente por la vía oral y de acuerdo con la solubilidad de la preparación usada. La vía oral constituye la vía de elección. La vía rectal es peligrosa e irritante. La vía venosa es una vía de excepción; la eliminación es demasiado rápida y la impregnación del organismo, fugaz. El 70% de la quinina administrada se destruye en el hígado. En la sangre se distribuye entre el plasma y los glóbulos rojos y probablemente más de la mitad de la droga se encuentra en los eritrocitos.

La fracción no destruída se elimina por los riñones en pequeña cantidad. Puede aparecer también en la bilis, en la saliva y en la leche. La eliminación máxima tiene lugar 4 horas después de la ingestión y se encuentra terminada más o menos en 24 horas. En los casos de insuficiencia renal, la eliminación está retardada.

Toxicidad.—La quinina es un medicamento que con alguna frecuencia da lugar a accidentes de intolerancia que se denominan **cinchonismo**. Los síntomas del cinchonismo consisten en manifestaciones auditivas (zumbido de oídos y disminución de la agudeza auditiva), trastornos visuales (fotofobia, diplopia, trastornos de la visión de los colores y aún disminución del campo visual), cefaleas, náuseas, vómitos y diarreas; hay también erupciones cutáneas de caracteres variables (las hemos visto adoptar un aspecto urticariano y escarlatiniforme). Por último pueden presentarse hemoglobinuria, edema de QUINKE y otros accidentes alérgicos. Señalamos aquí que como síntoma curioso del cinchonismo puede haber fiebre. Estos estados de hipersensibilidad al medicamento obligan a su reemplazo por los derivados de la acridina en el tratamiento antipalúdico.

De nuestra estación antimalárica de Arica, GASIC y FAIGUEN-BAUM comunicaron a la Sociedad Médica un caso de agranulocitosis por quinina. Se trataba de un malárico crónico con ligera anemia y leucopenia. Al tercer día de una terapia mixta de quinina, atebrina y plasmuquina, se inició un cuadro de agranulocitosis, que mejoró en 30 días con el tratamiento habitual. Como la coincidencia de tres medicamentos hacía difícil dilucidar la culpabilidad de todos o de cada uno de ellos en la aparición de esta agranulocitosis, en un reingreso posterior se le practicó una prueba de la tolerancia a la quinina, con lo que se produjo un descenso brusco en los neutrófilos. En cambio, el cuadro hematológico no sufrió modificación alguna dando atebrina o plasmuquina.

| Sal | Solubilidad en agua | Porcentaje de quinina |
|---|---------------------|-----------------------|
| Sulfato | 1 x 810 | 72% |
| Bisulfato | 1 x 11 | 60% |
| Clorhidrato | 1 x 30 | 81% |
| Biclorhidrato | 1 x 0,7 | 73% |
| Bromhidrato | 1 x 45 | 76% |
| Bibromhidrato | 1 x 7 | 60% |
| Aristoquinina (carbonato neutro de quinina) | insoluble | 96% |
| Euquinina (etilcarbonato de quinina) | insoluble | 81% |

Preparados.—La quinina pura (base) no se emplea en Terapéutica sino excepcionalmente. Se usan diversas sales de quinina y ésteres de la misma. Forma dos clases de sales. Las diferencias entre ellas residen en el diverso tenor de quinina básica y en su solubilidad.

Otras sustancias de menor importancia se pueden enumerar: fitinato de quinina (inositofosfato de quinina): contiene 50% de alcaloide; valerianato de quinina, poco soluble, al 1 x 80, contiene 76% de quinina. Estas sales de quinina tienen un sabor fuertemente amargo y para la administración por la vía oral debe buscarse la forma medicamentosa apropiada (obleas, cápsulas). En Terapéutica infantil se prefieren los ésteres, desprovistos de este sabor amargo.

La dosis media simple de quinina es de 30 a 60 cg. y la dosis máxima diaria, alrededor de 2 g. La vía normal de administración es la vía oral. La vía rectal es peligrosa; las vías subcutánea e intramuscular son sumamente dolorosas. La vía intravenosa es vía de excepción para aquellos casos en los cuales es imposible la administración oral del medicamento.

Totaquina.—El Comité de la Malaria de la Liga de las Naciones, preocupado por el alto precio que alcanzaba la droga y la necesidad de disponer en grandes cantidades de la misma, propuso la Totaquina, mezcla de alcaloides de varias especies de Cinchona que contiene no menos de 70% de alcaloides cristalizables y no menos de un quinto de éstos debe ser quinina. La dosis de Totaquina es de 6 a 60 cg.

Mecanismo de acción. Acción antipalúdica.—El modo de actuar de la quinina sobre los hematozoarios no es perfectamente claro, es decir, que no está del todo esclarecido si lo hace de una manera directa o indirecta, o sea, después de sufrir transformaciones en los tejidos del huésped, dando lugar a reacciones de defensa y a nuevas sustancias de acción directa. En favor de lo primero podría sentarse que el hematozoario sonorta el contacto con soluciones de quinina isotónica a 37° y durante 12 horas. Naturalmente que las condiciones in vitro no son comparables a las condiciones in vivo y ya hemos visto que tal hecho se repite cuando se confrontan los efectos in vivo e in vitro de otros agentes quimioterapéuticos. Lo más probable es que en el proceso de curación entren en juego las dos acciones. Desde luego cabe hacer notar la rapidez de los efectos que tienen lugar bajo la acción de la quinina, efecto comparable al de los sulfonamidos, donde el mecanismo está indudablemente dirigido directamente contra el germen. También cabe anotar que la supresión del bazo, un órgano fundamental del sistema retículo-endotelial y, en consecuencia, integrante de los mecanismos de defensa, no impide la acción de la quinina ni de los demás antipalúdicos.

Varios siglos de experiencia certifican la alta eficacia de este medicamento. Los hematozoarios son susceptibles a la acción de la quinina en distinto grado, según la etapa biológica en que se encuentren; los más susceptibles son los que se encuentran al estado libre en el plasma (merozoítos) y algo menos lo son estos mismos cuerpos en su refugio del glóbulo rojo o de otros órganos. De aquí la importancia que en otra época se diera a la administración de la quinina en altas dosis en el preciso momento en que estos merozoítos iban a ser puestos en libertad en el plasma sanguíneo. En una gota de sangre fresca puede observarse cómo los diasmodios se paralizan y mueren por la acción de una cantidad muy débil de quinina. Lo característico es que esta acción se produce a dosis más débiles que las necesarias para obtener el mismo efecto sobre otros gérmenes o sobre cualquiera célula viva. El Protozoario del paludismo es infinitamente más sensible a la acción de la quinina. De aquí, la noción de la especificidad del medicamento sobre el germen.

En el ciclo humano del parásito, o sea la esquizogonía, la sintomatología clínica está determinada por la división de los trofozoitos en esquizontes y por la ruptura del glóbulo rojo parasitado, con la consiguiente inundación de merozoitos jóvenes en la sangre; éste es el fenómeno causante del acceso palúdico. Si la mayor concentración de quinina en la sangre circulante se alcanza en este momento, administrando el medicamento 3 a 4 horas antes de la iniciación del acceso o en el momento en que comienza el descenso de la temperatura, se dice que el efecto alcanzado es de máxima eficacia. La dificultad estriba en que no siempre hay seguridad de un horario fijo y ya NOCHT observó que era preferible la dosis uniformemente repartida durante el día, sin tomar en cuenta el momento del acceso.

Por su acción tan eficaz sobre el ciclo asexual, la quinina es un agente capaz de controlar las manifestaciones clínicas de un modo seguro; pero no constituye un procedimiento quimioterapéutico eficaz para la erradicación del Plasmodium, como es el caso del tratamiento de la sífilis con el arsénico o de la amibiasis con la emetina. La fiebre debe ser controlada dentro de los primeros 4 a 5 días de tratamiento bien conducido, pero las recidivas son inevitables.

En cada ciclo se producen formas sexuales y éstas, los gametos, son resistentes a la acción del medicamento, siéndolo especialmente las formas semilunares de la terciana maligna, que no desaparecen ni aun con fuertes y prolongados tratamientos quinínicos. El tratamiento de quinina para la malaria es, pues, eficazísimo, pero incompleto. Mientras subsistan los gametos, las recidivas son posibles y la sangre de estos enfermos es infecciosa para el Anopheles vector. Esto entraña la persistencia de las condiciones de propagación del flagelo.

Modo de administración y posología.—La vía normal para la administración de la quinina es la vía oral, pues satisface ampliamente los objetivos del tratamiento. No existe motivo alguno que justifique, como bien lo ha señalado PITALUGA, la difusión excesiva de la vía parenteral para el tratamiento quinínico. La dosis media pro die para el adulto es de 1-1,5 g. Las dosis mayores en general no dan mejores resultados y, en cambio, favorecen la aparición de fenómenos tóxicos. Dado el sabor extraordinariamente amargo de las sales de quinina, éstas deben ser administradas en obleas, píldoras o cápsulas, y en el niño, recurriendo a los ésteres de la quinina (Aristoquina, Euquinina). Las sales más empleadas son el clorhidrato y el sulfato de quinina, de alto contenido en alcaloide básico.

La dosis pro die debe dividirse en 5 partes a intervalos de 3 horas más o menos, administradas de preferencia junto con los alimentos. La cura de NOCHT, del Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo, se hace en la siguiente forma: 1 g. de la sal de quinina por día durante los períodos febriles y prolongando la misma dosis sin interrupción hasta por lo menos 5 días después de desaparecida la fiebre; después interrumpir 2 días y administrar nuevamente 3 g. durante los 3 días siguientes; se continúa con 3 días de descanso seguidos de 3 días de quinina, siempre a dosis de 1 g. por día; 4 días de descanso, 2 de quinina, 5 de descanso, 2 de quinina y continuar por 4 semanas más a razón de 2 días de quinina con intervalos de 5 días de descanso.

La Subcomisión de la Malaria del Comité de Higiene de la Liga de las Naciones, suponiendo que la repetición de los ataques puede conducir a un estado favorable de inmunidad, propone un tratamiento concebido en la siguiente forma: durante el ataque 1 g. de quinina por día, dividido en 5 dosis de 20 cg., prolongado hasta la desaparición de la fiebre. Se interrumpe en este momento el tratamiento. Si se produce una recaída ulteriormente, se procede en la misma forma. En individuos cuyo peso sea superior a 65 k.

y en formas graves, deben ser elevadas las dosis a 1,5 y 1,8 g. en los 3 a 4 primeros días, prescribiéndose, por ejemplo:

Rp./
Sulfato de quinina 0,30 g.
Para una oblea iguales Nº 20 y Tr. a tomar 5 a 6 por día, cada 3 horas, de preferencia en las comidas.

Niños. Menores de 1 año: 5 a 10 cg., 4 veces al día; 1 a 3 años: 6 a 12 cg., 4 veces; 4 a 10 años: 12 a 20 cg., 4 veces; 11 a 16 años: 20 a 30 cg., 4 veces al día.

No se aconseja este tratamiento en las formas de infección por Plasmodium falciparum, por la posibilidad del desarrollo de una forma perniciosa.

La vía parenteral, especialmente la vía intravenosa, queda reservada exclusivamente para los casos perniciosos, esto es, aquellos con gran hipertermia, intolerancia digestiva, diarreas y vómitos, producidos con la mayor frecuencia por el P. falciparum; esta vía, a pesar de sus defectos (rapidez de eliminación, etc.), tiene en tales casos la ventaja de actuar con la prontitud requerida.

Los principios generales aplicables a la técnica de esta vía son: 1.—inyección lenta, por el peligro de la depresión circulatoria producida por el medicamento, y 2.—solución diluida, por el mismo motivo.

Las sales ácidas son más solubles y permiten fácilmente preparar la solución inyectable, tal como lo aconsejan los americanos; pero el pH de dichas soluciones es demasiado bajo para que estén exentas de inconvenientes. Es preferible recurrir al empleo de las sales neutras solubilizadas por antipirina o uretano:

Rp./
Clorhidrato de quinina 0,25 g.
Antipirina 0,125 g.
Agua destilada c. s. p. 1 cc.
Para una ampolla (pH=6,5).

Rp./
Clorhidrato de quinina 0,50 g.
Uretano 0,25 g.
Agua destilada c. s. p. 1 cc.
Para una ampolla (pH=6,1).

La acción depresora puede ser contrarrestada usando combinaciones con gluconato de calcio, aprovechando así la acción útil de este electrólito sobre las propiedades fundamentales del corazón:

Rp./
Gluconato de calcio 1 g.
Gluconato de quinina 0,60 g.
Agua destilada c. s. p. 10 cc.
Una a dos ampollas por vía intramuscular (pH=6,5).

(El gluconato de quinina es una sal soluble al 1/10 y contiene 58% de alcaloide).

Por último, hacemos notar que no deben ser inyectados por la vía venosa dosis superiores a 0,5 g.

La vía intramuscular no es aconsejable.

Resumiendo diremos que la eficacia del tratamiento quinínico está ampliamente demostrada, pero también está comprobado que es un tratamiento incompleto debido a las particularidades de su efecto sobre el ciclo biológico del parásito. Así, esta acción es mínima sobre los gametos del P. malarie y P. vivax y absolutamente nula sobre las mismas formas del P. falciparum. La quinina controla eficaz y rápidamente la sintomatología clínica, que no es sino la expresión del ciclo asexual en el hombre; pero la supervivencia de las formas sexuales demuestra la existencia de un vacío que la hace inapropiada como elemento preventivo. La acción gametocida que falta a la quinina la posee la Plasmoquina.

PLASMOQUINA. RODOQUINA.—Es la N-dietilamino-isopentil-8-amino-6-metoxiquinoleína, descubierta por SCHULEMANN y colaboradores y cuya acción en el paludismo de las aves fué demostrada por ROEHK en 1926. Su acción específica se caracteriza por su poder destructivo sobre la forma sexuada y en especial sobre los gametos del *P. falciparum*. Bajo su influencia, la sangre del palúdico deja de ser infecciosa para el mosquito, lo que tiene un interés considerable en la prevención de las recidivas y una repercusión no menos importante en el saneamiento de las regiones palúdicas. Sobre las formas asexuadas, la acción es mínima o nula, según se trate de terciana benigna y de cuartana por un lado o de terciana maligna por otro.

Este medicamento tiene el valor de un complemento indispensable en el tratamiento general de la enfermedad y en su prevención, en combinación con la quinina o con la Atebrina; pero no es apropiado por sí solo para el control de la sintomatología.

Toxicidad.—Es un medicamento peligroso. Su toxicidad es elevada. Las dosis de 6 o más cg. por día, recomendadas en un principio y ensayadas por nosotros hace más de 12 años, daban lugar con notable frecuencia a manifestaciones de: 1) cianosis, por transformación de la hemoglobina en metahemoglobina; este síntoma se presenta muchas veces precozmente, a las 24-48 horas de iniciada la cura; 2) síntomas digestivos, especialmente gastralgias, y 3) anemia de tipo hemolítico. Todos estos síntomas obligan a suspender inmediatamente el medicamento. Muy importante es anotar los peligros de la asociación plasmocquina-atebrina con respecto al estallido de los fenómenos tóxicos, especialmente la gastralgia. La asociación plasmocquina-quinina es menos peligrosa que la anterior.

Modo de administración y dosis.—La administración se hace exclusivamente por vía oral; la dosis media que actualmente se emplea para el adulto es de 3 cg. por día, en tabletas de 1 cg. Para niños menores de 4 años, 1 cg. por día; niños de 5 a 10 años, 2 cg. por día.

ATEBRINA. QUINACRINA.—Es un derivado de la acridina descubierto en 1930 en la I. G. Farbenindustrie de Elberfeld, por KIKUTH, MIETZCH y MAUS. Es el diclorhidrato de 2-metoxi-6-cloro-dietilamino-pentilamino-acridina.

Su acción antipalúdica semeja a la de la quinina. Obra sin excepción sobre todos los tipos de paludismo, destruyendo las formas del ciclo asexual y lo hace con la misma actividad que la quinina, siendo superior a esta última en la terciana maligna, según Informe de la Comisión de Paludismo de la Sociedad de las Naciones. Como para el caso de la quinina, son los merozoitos y los esquizontes jóvenes las formas más vulnerables a la atebrina. Al igual también que la quinina, no tiene acción gameticida y especialmente resistentes son los gametos del *P. falciparum*. En todo caso, su efecto sobre el control clínico de la enfermedad es por lo menos igual al de la quinina.

Toxicidad.—Es una droga acumulativa. Se fija, lo mismo que otros colorantes, en el sistema retículo-endotelial; después de administrada una dosis, se comprueba la presencia de atebrina en la orina por días y semanas. A pesar de este carácter acumulativo y de su lenta eliminación, es un medicamento poco tóxico. Señalaremos, más que como un accidente, sólo como un incidente de la cura por atebrina, el tinte amarillento de la piel y mo un incidente de la cura por atebrina, el tinte amarillento de la piel y de las conjuntivas producido por depósitos de esta sustancia. Esta coloración que el enfermo presenta nada tiene que ver con defectos de la función hepática. Es una manifestación sin gravedad y que puede prolongar-

se por algún tiempo después de suspendido el medicamento. En forma concomitante señalaremos la fotosensibilidad de la piel, cuyo substratum es el conocimiento de este hecho obliga aconsejar a los pacientes en tratamiento por atebrina que no se expongan a la acción directa y prolongada de los rayos solares. También se señalan fenómenos digestivos, gastralgias, circulatorio carece absolutamente de efecto. HECHT observó disminución de la presión arterial en el animal de experiencia, pero en la Clínica jamás se ha observado colapso con las dosis habitualmente usadas. No posee tampoco acción sobre la fibra muscular lisa ni sobre el útero y, en consecuencia, el medicamento no está contraindicado en insuficiencias cardíacas ni en el embarazo. Han sido relatados fenómenos de excitación cerebral pasajeros, semejantes en muchos puntos a la excitación alcohólica y que pueden adquirir mayor gravedad, llegando hasta la melancolía, los fenómenos maníacos, cefalalgias de gran intensidad, insomnio, delirios, confusión mental y aún convulsiones. Estos fenómenos cerebrales de la atebrina se observaron exclusivamente en razas orientales, chinos, singaleses. Desaparecen con la supresión del medicamento.

Vías de administración y dosis.—La vía oral es la más comúnmente usada. Se emplean tabletas de 10 cg. a tomar en abundante cantidad de líquido o de leche después de las comidas. La dosis diaria para el adulto es de 0,3 g. dividida en 3 dosis de 0,10. Niños hasta 1 año: 0,05 g.; de 1 a 4 años, 0,10 g.; de 4 a 8 años, 0,20 g., y mayores de 8 años, 0,30 g. La cura debe durar, según NOCHT, por lo menos 7 días.

Vía venosa.—También puede ser empleada esta vía con las mismas indicaciones que la vía venosa para la quinina. La Comisión del Paludismo de la Liga de las Naciones recomienda disolver 30 cg. de atebrina en 5 cc. de suero fisiológico para inyectar de una vez en la vena. En la terciana maligna, unos prefieren usar la atebrina (DEL CORRAL), mientras que los americanos dan su preferencia a la quinina. NOCHT aconseja la atebrina, siempre que no se sobrepase la dosis de 20 cg.

Indicaciones.—La atebrina está indicada en principio en todas las formas de paludismo. Está perentoriamente indicada la sustitución de la quinina por la atebrina en el tratamiento del paludismo de la mujer embarazada, en los palúdicos con afecciones cardiovasculares, miocarditis e insuficiencia cardíaca, y en general en todos los casos de idiosincrasia por la quinina. En la interrupción del paludismo inducido para tratar la parálisis general, es más seguro el empleo de la atebrina que el de la quinina, debido a que, como es bien sabido, la parálisis general coexiste en más del 50% de los casos con afecciones de la aorta y de las coronarias. En todo lo demás valen para la atebrina las consideraciones que ya hicimos con respecto al tratamiento del paludismo por la quinina.

Tratamiento general del paludismo

I. QUIMIOTERAPIA: la Terapéutica bien planeada, es decir, que considere el objetivo individual del paciente y la modificación del ambiente palúdico con fines de saneamiento, debe comportar por lo menos la combinación de un medicamento de acción esquizonticida (quinina o atebrina) con plasmocquina (gameticida). Según las preferencias del médico tratante y teniendo en cuenta sobre todo las contraindicaciones respectivas de los medicamentos, los tratamientos serán:

- 1) Quinina-Plasmocquina
- 2) Atebrina-Plasmocquina.

1) **Tratamiento quinina-plasmocquina.**—Dijimos ya que todo tratamiento debe ser plurimedamentoso, pero, lo mismo que para el tratamiento

de la sífilis, se plantea el problema de si la combinación debe hacerse de un modo simultáneo o sucesivo. En realidad, en ambas formas pueden darse tratamientos correctos, aun cuando debemos hacer notar que para muchos especialistas el empleo conjugado de los dos medicamentos eleva la toxicidad de los mismos, sin beneficio notorio sobre la actividad. El tratamiento simultáneo combinado puede hacerse empleando preparaciones mixtas, como la **quinoplasmina**; cada tableta de este medicamento contiene 1 cg. de plasmocina y 30 cg. de sulfato de quinina, de las cuales se administran en el adulto 3 dosis por día con fines curativos y 1 por día con fines de profilaxis. También existe la llamada **plasmocina compuesta**, que contiene 1 cg. de plasmocina con 0,125 g. de sulfato de quinina, destinada especialmente a la **Terapéutica infantil**. Las dosis son: para niños mayores de 10 años: 3 tabletas; de 6 a 10 años: 2 tabletas; de 1 a 5 años: 1 tableta. Estos tratamientos, es decir la cura, deben prolongarse por término medio durante 2 a 3 semanas.

La administración sucesiva o alternada de los 2 medicamentos, que muchos prefieren, puede hacerse bajo el esquema siguiente: 4 días de quinina a dosis de 1 a 1,5 g., fraccionada en 4 o 5 dosis por día; interrumpida la quinina, se continúa por 2 días con plasmocina, 3 cg., divididos en 3 dosis de 1 cg. Un día de descanso. Las curas se repiten así sucesivamente durante 3 semanas más. Obtenido el control de la enfermedad, en el segundo mes se rebajan las dosis proporcionalmente y se alargan los períodos de descanso. Estos tratamientos están contraindicados en las formas hemoglobúricas del paludismo, en la mujer embarazada, en los cardíacos y en todos aquellos individuos que ofrecen idiosincrasia por la quinina.

2) **Tratamiento atebрина-plasmocina**.—Ya dijimos que la administración simultánea de los dos medicamentos aumenta considerablemente la toxicidad, especialmente la intolerancia gástrica. El empleo debe hacerse, pues, en forma sucesiva. **NOCHT** aconseja 7 días de atebрина a dosis de 0,3 g. diarios en 3 dosis de 0,1 g. y 3 días de plasmocina, en dosis de 0,03 g. en 3 dosis de 0,01 g. Este esquema es para muchos el mejor de todos.

II. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.—Aparte del empleo de los agentes etiотроpos, debe considerarse el tratamiento general del enfermo, como en toda infección. La hipertermia se combatirá con los procedimientos usuales de hidroterapia. En los casos graves que presenten manifestaciones tóxicas, digestivas, vómitos, diarreas, con la consiguiente deshidratación, se indicará el empleo de las soluciones isotónicas de cloruro de sodio o de glucosa. Los fenómenos de excitación cerebral provocados por la fiebre y la toxemia exigen un tratamiento de sedantes e hipnóticos. Se combatirán las fallas circulatorias, central o periférica, con los medicamentos destinados a este objeto, estrofantina y analépticos. Las secuelas sobre los órganos hematopoyéticos son frecuentes; la anemia del paludismo es un fenómeno conocido de todos y naturalmente exige la adopción de los procedimientos adecuados a su corrección.

TRATAMIENTO PREVENTIVO. PROFILAXIS.—El mejor tratamiento preventivo es el que asocia pequeñas dosis de quinina o atebрина con dosis, también pequeñas, de plasmocina. Muy cómodo es el empleo en este caso del preparado Bayer, la **Quinoplasmina**, administrando una tableta por día, por un tiempo variable, mientras el individuo se encuentra expuesto a la infección.

TRATAMIENTO DE ASCOLI.—En los casos de paludismo crónico, **ASCOLI** ha propuesto el tratamiento por la adrenalina endovenosa. Este tratamiento ha sido ensayado en la Estación Antipalúdica de Arica por

FAIGUENBAUM. La técnica del procedimiento es la siguiente: se comienza con una inyección de 0,01 mg. de adrenalina, disuelto en 1 cc. de agua destilada o suero fisiológico, y se sube diariamente 0,01 mg., hasta llegar a 0,10 mg., siempre por vía endovenosa. La última dosis se repite 20 a 30 veces, oscilando la cantidad total de adrenalina que recibe el enfermo entre 2 y 4 mg. En el momento de colocar la inyección de adrenalina endovenosa, el enfermo debe estar en ayunas y permanecer en decúbito dorsal mientras dure el efecto del medicamento, que no pasa de algunos minutos. Si en el curso del tratamiento el enfermo presenta intolerancia por alguna dosis, hay que volver a la dosis inmediatamente inferior y sólo cuando tolere bien ésta se subirá a la dosis superior.

Sobre el mecanismo de acción de tal procedimiento, creemos que no puede ser otro que la **esplenocontracción** provocada por las sucesivas dosis de adrenalina. Tendría como efecto inmediato el vaciamiento a la circulación de las reservas de parásitos que anidan en este órgano, haciéndolos de este modo más accesibles al agente quimioterapéutico.

Preparados oficiales (F. Ch. III):

Quina (cinchona): Corteza de la Cinchona calisaya Weddel, quina amarilla y de Cinchona succirubra Pavon y sus variedades, quina roja (Fam. Rubiaceas). Debe contener 4% de alcaloides totales.

Tintura de quina: 100 g. de esta tintura deben contener 0,75 g. de alcaloides totales (límites: 0,7 a 0,8 g.).

| | |
|--|----------|
| Polvos de corteza de quina (tamiz N.º 2) | 200 g. |
| Alcohol diluido | 1000 cc. |
| Acido clorhídrico | 10 cc. |
| Agua | 200 cc. |

Líquido de color pardo-rojizo, de sabor amargo y astringente. Por adición de su volumen de agua, se enturbia.

Extracto líquido de quina: 100 g. de este extracto líquido deben contener 4 g. de alcaloides totales (límites: 3,5 a 4,5).

| | |
|--|---------|
| Polvos de corteza de quinina (tamiz N.º 2) | 1000 g. |
| Acido clorhídrico diluido | 200 cc. |
| Glicerina | 100 cc. |
| Alcohol de 60º | c. s. |

Líquido de color pardo-rojizo, de olor característico a quina y de sabor amargo y astringente. Diluido en agua precipita abundantemente.

Quinina bisulfato (sulfato ácido de quinina): porcentaje teórico: 59,1 de quinina base. Cristales blancos o polvo blanco cristalino, eflorescente, inodoro, de sabor amargo. Es soluble en 10 partes de agua, algo menos soluble en alcohol.

Quinina, carbonato (éter carbónico de la quinina, **Aristoquina**): porcentaje teórico: 86 quinina base. Polvo blanco, insípido, inodoro, insoluble en agua, poco soluble en alcohol y cloroformo, casi insoluble en éter, soluble en agua acidulada. Esta solución tiene sabor amargo.

Quinina clorhidrato (clorhidrato básico de quinina): porcentaje teórico: 81,7 de quinina base. Agujas blancas, sedosas, de sabor amargo, solubles en 30 partes de agua fría, muy solubles en agua hirviendo y en alcohol.

Quinina, etilcarbonato (euquinina): porcentaje teórico: 81,8 de quinina base. Agujas blancas, sedosas, inodoras, reunidas en copos, de sabor débilmente amargo. Es escasamente soluble en agua fría, algo más en caliente, fácilmente soluble en agua acidulada, tomando esta solución un sabor francamente amargo. Es, además, soluble en alcohol.

Quinina, sulfato (sulfato básico de quinina): porcentaje teórico: 82 de quinina base. Sulfato básico de un alcaloide extraído de la corteza de diversas especies de cinchona. Agujas incoloras, finas, aglomeradas generalmente en masas, de sabor fuertemente amargo y persistente. Es muy poco soluble en agua (1 x 800), más soluble en agua caliente y en alcohol, fácilmente soluble en agua acidulada con ácido sulfúrico o clorhídrico. Su solución acuosa tiene una reacción neutra o, a lo sumo, débilmente alcalina. Calentada esta sal a 115º pierde su agua de cristalización.

Solución inyectable de clorhidrato de quinina y antipirina:

| | |
|----------------------------------|-------------------|
| Clorhidrato de quinina | 300 g. |
| Antipirina | 200 g. |
| Agua | c. s. p. 1000 cc. |

Plasmocina, Bayer. Tabletillas de 1 cg., ampollitas con 1 cg.

Plasmocina compuesta, Bayer. Tabletillas con 1 cg. de plasmocina y 0,125 g. de sulfato de quinina.

Atebrina, Bayer. Tabletillas de 5 y 10 cg.

La amibiasis es una infección del organismo producida por la *Amiba hystolitica*. La forma aguda de localización intestinal constituye la disentería amibiana. Entre nosotros —como sucede por lo demás en la mayoría de los países, pues no se trata, como se pensó durante largo tiempo, de una infección propia de los países cálidos—, la enfermedad es endémica y se manifiesta no sólo bajo la forma de disentería amibiana aguda, sino que también como padecimientos crónicos, discretos y proteiformes, del tipo de la dispepsia intestinal, o todavía como complicación primitiva d'embiee —en otros órganos (abscesos hepáticos).

Las lesiones están representadas por las características ulceraciones amibianas del intestino de localización preferente en el intestino grueso (colitis amibiana); pero el germen no sólo pulula en las ulceraciones sino que tiende a penetrar en los tejidos vecinos y aun alcanza a la circulación. La propagación de la infección encuentra una primera barrera, que es el hígado y de allí que el absceso amibiano tenga en el hígado su localización preferente, aun cuando puede encontrarse también en el pulmón, en el cerebro, etc.

La *Entamoeba hystolitica* se presenta bajo 3 formas: una, la forma vegetativa, móvil y capacitada para multiplicarse por simple división (esquizogonia), otra, la forma quística, inmóvil e incapaz de multiplicarse, y, finalmente, la forma minuta, sin capacidad de reproducción. La amiba en su forma vegetativa, colocada en condiciones ambientales desfavorables, cesa de multiplicarse y se enquistá. Es, por consiguiente, dentro del ciclo biológico del germen, la forma de resistencia y constituye así naturalmente el elemento infectante primordial en la propagación de la infección. Los alimentos contaminados lo son por la presencia de quistes de amiba hystolitica. Estos quistes están caracterizados por contener cuatro núcleos (quistes tetrágenos); al pasar a un ambiente favorable pierden su calidad quística, cada núcleo se divide en dos y da lugar a la formación de ocho amibas al estado vegetativo. En esta forma sólo la comprobamos en el estado agudo de la disentería o en las formas crónicas, por la acción de purgantes.

Con respecto al tratamiento y profilaxis de la enfermedad, el quiste representa, como ya lo dijimos, la modalidad resistente a los agentes físicos; es necesario elevar la temperatura de la estufa más o menos a 50° por un tiempo prolongado para matar los quistes; las temperaturas bajas no revisten, para el quiste, peligro alguno y estos cultivos pueden ser mantenidos casi indefinidamente en un refrigerador. En las deposiciones, los quistes permanecen inalterables por más de un mes; en el agua ello depende del contenido bacteriano, pudiendo sobrevivir 1-5 meses. Mientras más bajo es el contenido bacteriano del agua, más larga es la supervivencia. Pero, en cambio, el quiste no resiste sino malamente la desecación.

Esta resistencia a los agentes físicos se extiende también a los agentes químicos: soluciones de ácido clorhídrico al 1/2500 carecen de efecto; soportan los quistes el ácido carbónico al 1% y aun el alcohol de 50%, por más de una hora. Muy importante es anotar la resistencia de los quistes al cloro, desde el momento que la propagación de la infección puede hacerse también por el agua, siendo las depuraciones corrientes de las aguas potables (aguas cloradas) ineficaces frente a este germen. Se necesitarían concentraciones de cloro 100 veces superiores a aquellas con que habitualmente se hace la depuración para el grupo tífico.

El tratamiento de la amibiasis debe considerar los hechos anotados. La existencia de formas vulnerables y de formas resistentes del parásito

obliga al empleo de medicamentos de diferente naturaleza, dirigidos justamente contra las dos etapas del ciclo del germen; además debe ser tenido en cuenta que el parásito no sólo vive o se acantona en el lumen del intestino, sino que también penetra en los tejidos y en la circulación, y se lo vis de este aspecto debe tener lógicamente el carácter de difusible para alcanzarlo en sus anidamientos metastásicos.

QUIMIOTERAPIA. EMETINA. Generalidades.—La emetina (C 29 H 40 N 2 O 4) es el principal alcaloide de la Ipeca (*Uragoga ipecacuhana*), una Rubiácea de la América tropical; prácticamente el único alcaloide usado de esta planta es la metilcefeina o emetina. ROGER, de Caicuta, la empleó por primera vez en el tratamiento de la amibiasis y desde entonces hasta hace pocos años constituyó el único tratamiento de la enfermedad. Las formas vegetativas del parásito son extraordinariamente sensibles a la acción de la emetina, pero los quistes no son influenciados; en el tratamiento de la amibiasis, la emetina hace el mismo papel que la quinina sobre el *Plasmodium* del paludismo.

Farmacología.—Es un polvo blanco, que en contacto con la luz se pone amarillento, de un sabor ligeramente amargo. Forma sales cristalizables con los ácidos, pero se usa habitualmente solo el clorhidrato de emetina. La solubilidad de esta sal es de 1/15 y debe mantenerse, lo mismo que el alcaloide, al abrigo de la luz. Posee la emetina una intensa acción irritante sobre las mucosas y la conjuntiva. En contacto con la mucosa gástrica, provoca congestión activa, hipersecreción, náuseas y vómitos, que indudablemente son de origen reflejo, aun cuando es posible también aceptar para la emetina un vomito de origen central, como puede ser observado, aunque rara vez, en la administración parenteral. Sobre el intestino ejerce también una acción irritante, pudiendo producir diarreas.

En el sistema circulatorio ejerce diversas acciones, en general todas ellas de tipo depresivo. La inyección intravenosa de altas dosis de emetina provoca un descenso de la presión arterial y altera el ritmo cardíaco. La inyección del miocardio se deprime y puede, a dosis tóxica, llegar a producir el éxitus. Sobre las fibras musculares lisas provoca un aumento del tonus y excita las contracciones. También ejerce la emetina efectos sobre el sistema nervioso. En la experiencia puede registrarse una depresión del centro respiratorio.

La emetina se elimina principalmente por la orina, pero lo hace también en cantidad variable a través de la pared del intestino y de la bilis. El medicamento es bastante difusible, pero su eliminación en general es retardada; la droga se acumula en el organismo.

Su acción frente a la *Entamoeba hystolitica* fué demostrada por primera vez por VEDDER en 1912. Este autor experimentó con cultivo fresco del germen (formas vegetativas), pudiendo observar una acción amibicida con soluciones bastante débiles, al 1/100.000. Estos efectos son mucho menos marcados frente a la amiba gingival, a la amiba coli. De aquí entonces la noción de la especificidad emetina-*Entamoeba hystolitica*. Casi simultáneamente (1912), ROGER, en la India, ensayó la droga en el hombre con tan excelentes resultados que pronto llegó a constituir el tratamiento standard de la disentería amibiana.

Toxicidad.—El clorhidrato de emetina es una droga que puede dar lugar a manifestaciones tóxicas, pero que empleada en la forma adecuada puede considerársela como no peligrosa. Estas manifestaciones pueden ser precoces o tardías. Entre las primeras anotamos con alguna frecuencia, pero sin que adquieran nunca un carácter serio o grave, una disminución de la presión arterial con sensación de astenia general que se presenta ya

en la iniciación del tratamiento. Teniendo una experiencia muy grande con el medicamento, declaramos no haber observado jamás un colapso acentuado. Las manifestaciones tardías son la resultante de la acumulación de la emetina en el organismo. Estas son casi exclusivamente accidentales de tipo degenerativo de los nervios. Se trata de una verdadera polineuritis, iniciada de ordinario al terminar la cura o después de suspendido el medicamento. Se anuncia por síntomas prodrómicos, trastornos parésticos de las extremidades y dolores; poco después aparecen los trastornos motores con las características de la parálisis periférica. A pesar de la referencia que algunos autores hacen de muertes súbitas o de colapsos fatales por el empleo del medicamento, jamás, repetimos, hemos tenido ocasión nosotros de observarlos.

Emetina, clorhidrato: polvo blanco o muy ligeramente amarillento, cristalino, inodoro y de sabor amargo; al contacto con la luz toma coloración amarillenta. Es soluble en 8 partes de agua, fácilmente soluble en alcohol e insoluble en éter. D. M. S.: 4 cg.; D. M. D.: 8 cg.

Emetina y bismuto, ioduro: debe contener no menos de 25% y no más de 28% de emetina y, no menos del 18% ni más de 21% de bismuto. Se obtiene por precipitación de una solución de clorhidrato de emetina mediante una solución de ioduro bismútico-potásico. Polvo de color rojo anaranjado, inodoro, de sabor amargo y acre, descomponible por calcinación, con desprendimiento de iodo. Es insoluble en el agua, pero débilmente disociable por ella en ioduro de emetina y ioduro de bismuto, poco soluble en alcohol y éter, soluble en acetona, solución de la que cristaliza en escamas de color rojo. Es soluble con descomposición en ácidos y soluciones de álcalis concentrados.

Solución inyectable de clorhidrato de emetina:

| | |
|----------------------------------|-------------------|
| Clorhidrato de emetina | 40 g. |
| Cloruro de sodio | 5.8 g. |
| Agua | c. s. p. 1000 cc. |

Modo de administración y dosis.—Para la vía parenteral, se emplea la solución de clorhidrato de emetina al 2 y al 4%. La inyección puede hacerse por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa. Las dos primeras vías son dolorosas en razón de la acción irritante local del medicamento. La vía endovenosa evita este inconveniente. Las dosis medias para el adulto oscilan entre 8 y 12 cg. por día, en 2 a 3 dosis de 4 cg. cada una (1 cc. al 4%). Las dosis totales de la cura son del orden de 1 cg. por k. de peso corporal, administrada en 5-8 días. En el niño, las dosis son proporcionalmente menores. Se emplean en este caso las soluciones débiles al 2% y como dosis diaria se aconseja 1 cg. por día hasta 4 años; 2 cg. por día hasta 8 años; 4 cg. por día hasta 12 años; de 12 a 16 años, 4 a 8 cg. Las dosis anotadas, especialmente la dosis total de la cura, puede y debe ser sobrepasada en los casos más graves, no siendo excepcional que se alcance hasta 1 g. Naturalmente que la trasgresión de la regla general significa un aumento evidente en la frecuencia de la polineuritis.

Con el objeto de corregir los efectos secundarios, empleamos sistemáticamente desde hace muchos años, siguiendo la idea de PETZETAKIS, de Alejandría, la asociación de cloruro o gluconato de calcio y de emetina para la administración intravenosa. Las ventajas de esta asociación nos parecen del todo evidentes. La acción del ion calcio neutraliza los efectos depresores de la droga sobre el sistema cardiovascular; es además un elemento diurético, que favorece la eliminación del medicamento, evitando una acumulación peligrosa cuando se emplean las altas dosis de emetina y, por último, la acción que el ion calcio ejerce sobre la contracción de la fibra muscular lisa contribuye poderosamente a la supresión del espasmo intestinal, que se asocia a las lesiones inflamatorias del intestino.

Para la vía oral se emplea la solución débil de ioduro de bismuto y emetina, recomendada por los autores ingleses. A esta sal se le supone una actividad mayor que al clorhidrato de emetina; pero es también un medicamento más tóxico. Desde luego, su administración obliga a mantener al enfermo en cama durante todo el tiempo que lo recibe. Los efectos irritan-

tes sobre el estómago son casi de regla en la cura por el ioduro de bismuto y emetina. Un estado nauseoso, que puede llegar al vómito, se observa generalmente en la iniciación de la cura, y puede acompañarse en un periodo posterior de diarreas más o menos intensas y aun sanguinolentas. La dosis aconsejada es de 20 cg. una vez al día; dura la cura 12 días por término medio. Cada dosis se administra por la noche, después de la comida.

TRATAMIENTO EMETINICO DE LA AMIBIASIS. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.—Los efectos del tratamiento emetínico son decisivos en las formas aguda y subaguda de la disentería. Es de regla observar en esos casos a las 24-48 horas de iniciado el tratamiento, es decir, cuando el enfermo ha recibido solamente 20 a 30 cg. de clorhidrato de emetina, una mejoría muy importante o la total supresión de los síntomas: desaparición de la fiebre, de los elementos inflamatorios en las deposiciones y del dolor. Esta rápida mejoría nunca debe ser motivo para la interrupción intempestiva de la cura, la cual debe continuarse hasta completar la dosis total calculada para el enfermo. Es la única manera de proceder si se quiere evitar la producción de una emetinorresistencia. El control bacteriológico de las deposiciones demuestra la desaparición de las formas vegetativas de la amiba.

Con todo, la posibilidad de recidivas es un hecho aceptado. Conociendo su frecuencia, se aconseja repetir esta misma cura emetínica a dosis iguales, o inferiores si se quiere, en los meses siguientes, dejando transcurrir entre una cura y otra un plazo suficiente para la eliminación total del medicamento administrado en la cura precedente, plazo que de ningún modo puede ser inferior a 25 días. Hay notable semejanza, como se ve, entre estos resultados y los que se obtienen con la quinina en el paludismo: la misma eficacia para controlar rápidamente la sintomatología aguda de la infección y la misma incapacidad frente a las formas resistentes del parásito. La emetina carece, pues, de efecto sobre los quistes de la *Entamoeba histolítica*. Es por esto también, que, como en el caso de la quinina, el tratamiento emetínico debe ser completado con otros medicamentos que ejercen esta acción de que carece la emetina y poder llegar así a la erradicación definitiva del germen.

Está indicada la emetina también en los abscesos amibianos hepáticos, pulmonares y cerebrales, como asimismo en la colecistitis amibiana. Los resultados en estas localizaciones son también decisivos. La mejoría de los enfermos se alcanza, aunque con menor rapidez que en las formas agudas intestinales, y en todo caso, si la curación completa no puede obtenerse con el solo tratamiento emetínico, se consigue siempre una mejoría importante y extraordinariamente útil como preparación del enfermo para una intervención quirúrgica posterior (ver más adelante, tratamiento del absceso hepático).

Debido a la regularidad y a la constancia de la respuesta al tratamiento emetínico de estas formas de infección amibiana, se aconseja también indicarlo en los casos dudosos, como tratamiento de prueba, para aceptar o rechazar la naturaleza amibiana de la afección en estudio.

Las contraindicaciones propiamente tales de la emetina son muy escasas. Ni siquiera estimamos que una hipotensión arterial más o menos marcada pueda constituir contraindicación; bastará en esos casos vigilar de cerca al enfermo y agregar al tratamiento todos los medios conducentes a evitar la agravación del fenómeno por el empleo de la emetina. Creemos que la coincidencia con una insuficiencia cardíaca bastante manifiesta sería la única contraindicación.

En las formas crónicas de la infección, la emetina no tiene indicación, debido a su incapacidad para actuar sobre los quistes, que son los respon-

sables de estos tipos evolutivos. En tal caso habrá que recurrir a alguno de los otros medicamentos que revisaremos inmediatamente.

COMPUESTOS IODADOS. 1.—Quiniofón. Yatren 105. Compuesto iodado introducido por la Casa Bayer (ácido 7-iodo,8-oxiquinoleín-5-sulfónico).

Contiene 28% de iodo. Es un polvo amarillo, soluble en la proporción de 1/25. Es una sustancia antiséptica, que, entre otros efectos, posee la particularidad de destruir los trofozoitos de la Entamoeba en soluciones relativamente débiles y posee además una interesante acción sobre los quistes. Es muy poco tóxica. Como único inconveniente anotamos que puede producir diarreas en los primeros días de la administración; pero éstas en general se ven rara vez y sólo en personas susceptibles. Se administra por la vía oral y por la vía rectal.

Vía oral: La dosis simple para el adulto es de 25 cg. en píldoras u obleas, 0,75 a 1 g. por día, administrada después de las comidas, durando la cura 8 a 10 días. Los niños toleran bien el medicamento y, en proporción, a dosis mayor.

Vía rectal: se administra en forma de enemas, disolviendo 1 g. en 200 cc. de agua; la dosis puede elevarse hasta 3 g. en 600 cc.

2. Vioformo.—Es la iodo-cloro-oxiquinoleína. En este cuerpo se ha reemplazado el grupo sulfónico del Yatren por el cloro. Contiene 37 a 40% de iodo y 11,5 a 12,5% de cloro. Fue introducido en la Terapéutica por DAVID y colaboradores en 1933. Es posible que su actividad sea mayor que la del Yatrén y que el componente cloro le comunique esta mayor actividad; pero el hecho no es definitivo y en general su acción terapéutica es sólo comparable a la del Yatrén.

La posología y las vías de administración son exactamente las mismas del preparado anterior.

ARSENICALES PENTAVALENTES.—Entre éstos tenemos el Stovarsol (Paroxil, Acetarsona) y el Treparsol (ver pág. 713) que son utilizables en la amibiasis. LEVADITI demostró su eficacia por la vía oral contra la sífilis, la amibiasis, tricomonas, etc. Con la aparición de estos nuevos cuerpos quedó desterrado el arsénico trivalente, la neoarsfenamina, usado hasta esa época en cápsulas e irrigaciones intestinales, con el objeto de disponer de un agente terapéutico de eficacia en las formas quísticas del germen.

Otro preparado dentro del grupo es la Carbazona, ácido carbónico-fenilarsínico, preparado primitivamente por EHRLICH e introducido en 1931 a la terapéutica por ANDERSON y REED. Contiene 28,85% de arsénico. Ejerce una acción aproximadamente igual a la del Stovarsol y del Treparsol.

Todos los medicamentos del grupo tienen el inconveniente de poseer un bajo índice terapéutico. Su administración, aun a dosis apropiadas, da con alguna frecuencia dolores abdominales, cólicos, diarreas, erupciones cutáneas y pueden, es cierto que excepcionalmente, dar lugar a la aparición de la neuritis óptica. La contrapartida está en que todos ellos son al mismo tiempo enérgicos destructores del quiste de la amiba. Por ser menos tóxicos los derivados iodo-quinoleínicos, son preferidos por la mayoría de los médicos.

Vías de administración. Posología.—La dosis media simple para el adulto es de 25 cg. por vía oral, 0,75 a 1 g. por día. La cura puede hacerse sin interrupción, vigilando la tolerancia del enfermo, durante 8 a 10 días, o bien, proceder en forma de curas cortas por 3 a 4 días, con descansos iguales hasta completar 12 a 14 g. en el total de la cura.

Las indicaciones son el tratamiento de las formas crónicas de la amibiasis y de los portadores de quistes de amibas.

Tratamiento general de la amibiasis

A. TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO.—En el tratamiento de la forma disintérica aguda o subaguda, el medicamento de elección es la emetina. Deberá emplearse desde el primer momento y a dosis suficiente, para evitar la emetina-resistencia. El mejor modo de proceder consiste en darla por las vías venosa y subcutánea combinadas. Las dosis que se administren por la vía venosa, se darán en asociación con una sal cálcica, por lo motivos que ya anotamos. Se indicará así una inyección endovenosa de 4 cg. y 4 a 8 cg. por la vía subcutánea, de modo que la dosis diaria oscile entre 8 y 12 cg., de acuerdo con el sexo y el peso corporal del enfermo. La cura debe prolongarse, aún cuando la supresión de la sintomatología se haya obtenido ya en los primeros días, sin interrupción hasta alcanzar la dosis total requerida, que no debe ser menor que 1 cg. por k. de peso. Si al alcanzar esta dosis la normalización del enfermo no fuere completa, está autorizado el médico a excederla, con la cautela necesaria para interrumpir oportunamente la cura a las primeras manifestaciones de impregnación. Aconsejamos acordar un reposo de 25 a 30 días y renovar la cura al cabo de este plazo, procediendo todavía, para consolidar los resultados, a una tercera cura después de un plazo igual de descanso. Si se desea, puede procederse al reemplazo por otros medicamentos en lugar de hacer curas sucesivas solamente con emetina. En tal caso y no habiendo contraindicación al empleo sucesivo, se hará de preferencia una cura con Vioformo, administrando una dosis diaria de 0,50 g de este preparado por 10 a 12 días.

B. CUIDADOS GENERALES.—Para todos los casos agudos, febriles y graves, el reposo en cama es obligado, por lo menos durante los primeros días y mientras no se obtenga la desaparición de los síntomas clínicos.

Se ha observado que en la disenteria amibiana, lejos de existir una verdadera diarrea, existe un grado ligero o acentuado de estreñimiento. Es por esto que muchos aconsejan el empleo de un purgante en la iniciación del tratamiento emetinico. En realidad se trata de un procedimiento que tiene escasa importancia y cuyo uso es optativo.

C. DIETA.—La alimentación del enfermo debe ser preferentemente de harinas, caldos, agua albuminosa y cocimiento de arroz en el primero y segundo día; después podrá incorporarse a esta dieta leche y huevos, para llegar rápidamente a una dieta normal, desde el momento mismo en que los síntomas del enfermo hayan cedido.

D. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.—Las molestias que el enfermo padece ceden casi siempre rápidamente al tratamiento específico y no exigen tratamiento sintomático alguno. Sin embargo, de vez en cuando, se observa que una relativa rebeldía, cólicos intestinales, pujo o tenesmo, persisten más allá del 3.º o 4.º día de tratamiento. Para el alivio de estos síntomas se empleará en primer lugar la adrenalina, cuyo efecto sobre las fibras musculares lisas del intestino delgado y sobre el espasmo y la peristalsis es bien conocido. La adrenalina y los opiáceos, son los mejores medicamentos calmantes del intestino y, por ende, calmantes del dolor. Podrán administrarse en forma de enemas de adrenalina, empleando 30 gotas de la solución al milésimo en 300 cc. de solución fisiológica de NaCl. Buenos resultados nos ha dado el empleo en los casos de tenesmo rebelde, el enema siquiente, que combina la adrenalina y el opio a las sales de calcio, que, como también ya vimos, tienen una acción antiespasmódica:

| | | |
|-----------------------------------|----------|--|
| Rp./ | | |
| Cloruro de calcio | 3 g. | |
| Adrenalina al 1 por mil | 30 gotas | |
| Láudano | 20 | |
| Agua hervida | 200 cc. | |

El opio por la vía oral puede ser empleado como Láudano de Sydenham, 1 g. por día, o polvos de DOVER, 1 g. por día en obleas de 25 a 30 cg.

Un principio vegetal, la Uzara, posee una acción inhibitoria del tono del parasimpático y su efecto es también, como en el caso de la adrenalina, de relajación de las fibras lisas y de supresión de los espasmos. Ha sido empleada como complemento en las afecciones intestinales en forma de Licor de Uzara, que contiene 0,04 g. de Uzaron por cada cc. Se administran 25 a 30 gotas, 3 veces al día.

TRATAMIENTO DE LAS FORMAS CRONICAS.—Las formas crónicas de la infección amibiana tienen una sintomatología de lo más variable y poco característica, exigiendo del médico extraordinaria habilidad en muchos casos para plantear el diagnóstico. Tienen la doble importancia de ser probablemente las formas más comunes de la infección y de importar un peligro social por el mantenimiento de las condiciones de contagio. En la etiología de estas formas crónicas, los quistes de la *Entamoeba histolytica* asumen toda la responsabilidad y el tratamiento, en consecuencia, debe comprender el empleo de aquellos medicamentos que ejercen una acción amibicida sobre este ciclo del parásito. La emetina en estos casos no da resultados. La elección debe hacerse entre las preparaciones de arsénico orgánico pentavalente y los derivados iodados. Confrontando los resultados de unos y de otros, puede decirse que ante una igualdad de eficacia terapéutica, la toxicidad es menor para estos últimos y es lógico, en consecuencia, darles la preferencia. Se emplearán el Yatrén o el Vioformo en curas prolongadas, administrando dosis diarias relativamente bajas, 75 cg. por término medio por la vía oral o rectal en el caso de localización de las lesiones en la parte distal del intestino grueso. Es aconsejable proceder con curas no inferiores a 10 o 12 días, interponiendo entre ellas un descanso variable según la tolerancia que el enfermo manifieste por el medicamento. No puede esquematizarse el procedimiento terapéutico de un modo rígido, puesto que los resultados son muy variables y dependen en gran parte de la antigüedad de la infección. La investigación de los quistes tetrágenos en las deposiciones es la mejor guía para resolver sobre la prolongación del tratamiento.

Hemos empleado también en gran escala el arsénico pentavalente y especialmente el Paroxil. Puede decirse que los resultados son por lo menos iguales, si es que no son superiores, a los que se obtienen con el Vioformo, pero exigen una más cuidadosa atención en vista de los accidentes tóxicos que puede originar.

TRATAMIENTO DEL ABSCESO HEPÁTICO.—Es la complicación más frecuente y tal vez la más grave a que puede conducir la amibiasis no tratada. En un alto porcentaje, el absceso hepático se presenta sin antecedentes de amibiasis intestinal, lo cual contribuye a hacer más frecuente la complicación. Los síntomas directivos son la hepatomegalia dolorosa, de evolución febril, con o sin presencia de colitis, la reducción de la movilidad o la inmovilidad del diafragma, con elevación del mismo y las alteraciones hematológicas. El diagnóstico suele ser muy difícil por la ausencia de varios de estos síntomas y no es raro concebir el absceso hepático con una expresión monosintomática. Ni la ausencia de fiebre o de leucocitosis, ni siquiera la movilidad del diafragma son motivos suficientes para negar el diagnóstico y no es raro tener que recurrir a la prueba terapéutica por la emetina para sentar un diagnóstico etiológico definitivo.

El tratamiento de esta complicación es médico-quirúrgico. El tratamiento médico debe, en todo caso, indicarse, empleando la emetina a altas dosis, 12 cg. diarios en la forma en que ya lo dejamos anotado. La dosis total de la cura debe en este caso también ser superior y exceder la dosis de 1 cg. por k. de peso. Hemos inyectado en casos excepcionales 1 g., y aun 1,20 g. por cura. Con el tratamiento médico se consigue la reducción de todos o casi todos los síntomas; la fiebre se modera o desaparece, los dolores se atenúan y, sobre todo, el estado general del enfermo mejora en una proporción importantísima. Cuando se trata de abscesos perfectamente colectados es difícil concebir que ésta haya correspondido a la desaparición de los mismos y es así que se hace necesario contemplar para algunos, no para todos los casos, el drenaje quirúrgico. La tendencia actual es a drenar en los casos calificados después de la cura de emetina y empleando el procedimiento menos traumatizante, es decir, la simple punción con trócar y dejando allí un tubo. Procediendo en esta forma el riesgo disminuye considerablemente, los procesos congestivos agregados al foco supurativo disminuyen grandemente y el peligro de la hemorragia post-operatoria se aleja.

No podemos, antes de terminar, callar el hecho observado por nosotros y también por otros autores, de la supervivencia sin mayores molestias de individuos que padecían de un absceso hepático colectado y fehacientemente comprobado, por la acción del tratamiento simplemente emetínico repetido periódicamente.

TRYPANOSOMIASIS AMERICANA. ENFERMEDAD DE CHAGAS

El agente etiológico de la enfermedad de Chagas es el *Trypanosoma Cruzi*. Su capacidad patógena es variable y depende de diversos factores, especialmente del clima. Además del hombre, el perro y el gato son animales sensibles al germen. El insecto vector es el *Triatoma infestans* (vinchuca). En cuanto a la distribución geográfica de la enfermedad, es más frecuente en el Brasil, Argentina, Uruguay, México; en Chile hasta la fecha han sido comprobados 29 casos, la mayoría de los cuales se ha encontrado en la Zona Norte, donde las condiciones climáticas parecen ser algo más favorables. A pesar de que el índice de infestación general por *Trypanosoma Cruzi* del agente vector, el *Triatoma infestans*, alcanza una media de 4%, la morbilidad en nuestro país parece ínfima.

Las formas clínicas pueden dividirse en agudas, subagudas y crónicas. La forma aguda se caracteriza por el edema palpebral unilateral y el cuadro infeccioso característico de la enfermedad de CHAGAS. Los casos subagudos se caracterizan por taquicardia, micropoliadenia y hepato y esplenomegalia. Los casos crónicos son la miocarditis chagásica, que debe ser sospechada en todo individuo joven, sin antecedentes reumáticos o sifilíticos, con alteraciones electrocardiográficas que expresan dicha miocarditis (en general son grandes alteraciones). Es frecuente observar pulso lento, disociación aurículo-ventricular, anomalías de los complejos ventriculares, extrasístoles y todo ello en marcado contraste con una magnífica tolerancia y con una buena conservación de la función cardíaca. Otras formas crónicas son las lesiones de la glándula tiroidea y las polimorfas manifestaciones neurológicas.

El diagnóstico se hace en los casos agudos por el método de la gota gruesa, es decir, por el examen de la sangre fresca. En los casos subagudos, el xenodiagnóstico constituye el método de elección, que ha dado en Chile un 100% de positividad. En las formas crónicas, el diagnóstico para-

sitológico ofrece grandes dificultades; el mejor método es la reacción de MACHADO.

La comprobación de la enfermedad en Chile se ha hecho sólo recientemente, gracias a los estudios dirigidos por el Profesor NOE con la colaboración de MASSA, NEGhme, GASSIC y FAIGUENBAUM. Es difícil, por el momento, apreciar la importancia del problema, debido a que estos trabajos datan solamente de 1938, en que GASSIC logró comprobar el primer caso agudo humano en el país.

TRATAMIENTO.—No existe hasta ahora ningún agente quimioterapéutico activo contra los Trypanosomas (schizotrypanum) Cruzi. Según las investigaciones de STEIN, las combinaciones de bismuto y también determinados colorantes acridínicos, desarrollan cierta acción sobre las infecciones experimentales con Trypanosoma Cruzi. Esta acción es, sin embargo, bastante débil y de ningún modo comparable con los resultados que se han obtenido en las infecciones por trypanosomas africanos con el empleo de los conocidos medicamentos contra la enfermedad del sueño.

PREPARADO 7602 BAYER.—Es por esto de gran interés señalar que el preparado 7602 es el primero que en los experimentos en animales demostró un efecto sobre el Trypanosoma Cruzi. Este efecto debe considerarse como una acción específica, puesto que otras clases de trypanosomas (T. Brucei, T. rhodesiense, T. congolense) no son influenciados por el preparado.

Datos químicos.—El preparado 7602 es un derivado quinolínic, que se disuelve fácilmente en agua. Se presenta en forma de una solución acuosa al 3% en ampollitas.

Tolerancia de la inyección intramuscular.—En la musculatura del conejo, la inyección de soluciones al 5% no provoca tumefacción alguna ni tampoco trastornos del movimiento. Después de 10 días no se comprobaron en la musculatura alteraciones degenerativas o fueron ínfimas.

Tolerancia de la inyección intravenosa.—En ensayos en animales mayores se pudo comprobar que 10 cc. de la solución al 3% se toleran sin reacción alguna (por una oveja, por ejemplo, de 40 k. de peso). Tampoco es de temer una acumulación.

Acción sobre el Trypanosoma Cruzi.—La infección crónica del ratón con T. Cruzi cura con 0,1 g. por k. de peso, por vía subcutánea; a veces también con 0,05 g. por k. Sólo en unos pocos casos aislados, al aplicar la dosis indicada subsistieron algunos parásitos. Dosis recidivante es la de 0,025 a 0,005 g. por k. por vía subcutánea. El índice quimioterapéutico es de 1 : 50.

Aplicación en el hombre.—Debido al reducido número de experiencias sobre la aplicación del preparado 7602 en el hombre, no pueden indicarse datos exactos sobre su dosificación.

Para la administración intramuscular se inyecta la solución al 3%. Esta se prepara agregando 5 cc. del disolvente a los 0,15 g. de las ampollitas secas. La primera inyección intramuscular será de una dosis un poco inferior; más o menos 2 a 2,5 cc. de la solución al 3%. En caso de buena tolerancia, las dosis siguientes pueden aumentarse hasta 5 cc. con intervalos de 2 a 3 días entre cada dosis.

Para la inyección intravenosa, el preparado 7602 se inyecta en solución al 0,75%. Para esto se agregarán a la solución al 3% 15 cc. de agua destilada esterilizada, obteniendo en esta forma 20 cc. de una solución al 0,75%.

La primera inyección intravenosa será de 5 a 10 cc. Si la tolerancia es buena, las dosis se aumentarán a 20 cc. con intervalos de 2 a 3 días. La inyección intravenosa debe ser lenta.

La dosis total por cura es de 120 mg. por k. de peso.

El tiempo que debe aplicarse el preparado depende del cuadro clínico y debe ser establecido por los mismos experimentadores. Es absolutamente indispensable llevar un estricto control sobre el paciente en lo que respecta a la aparición de manifestaciones secundarias de toda especie, especialmente durante el tratamiento intravenoso.

Envase.—Caja de 5 ampollitas secas de 0,15 g. más 5 ampollitas de 5 cc. de disolvente.

BALANTIDIASIS

GENERALIDADES.—Es la infección producida por el Balantidium coli, parásito ciliado, descubierto por MALMSTEN. El Balantidium coli, lo mismo que la Entamoeba hystolítica, tiene dos ciclos biológicos, uno móvil, los trofozoitos, y otro inmóvil, el estado quístico. Púñula habitualmente en el intestino del cerdo y del hombre. Puede también, como en el caso de la Entamoeba hystolítica, penetrar las paredes de la mucosa intestinal y provocar ulceraciones; macroscópicamente se dice que es imposible hacer la diferenciación entre las lesiones de la Entamoeba hystolítica y las del Balantidium coli. Una diferencia notoria es que jamás la balantidiasis produce absceso hepático. La sintomatología también guarda estrecha relación con la de la amibiasis y la diferenciación no puede hacerse sino por el examen parasitológico de las deposiciones. Es muy frecuente la comprobación del Balantidium en individuos que no presentan molestias de ninguna especie y que podrían ser considerados como portadores sanos.

TRATAMIENTO.—Se han ensayado los mismos tratamientos que en la amibiasis. La emetina ha demostrado ser ineficaz. El mejor de los medicamentos es con seguridad el arsénico pentavalente (Stovarsol, Paroxil, etc.), en las dosis ya indicadas en la pág. 746.

LAMBLIASIS

La infección del intestino del hombre por la Giardia o Lamblia es sumamente frecuente: en los Estados Unidos alcanza al 5 a 10% de la población, llegando en algunas localidades, y especialmente en los niños, al 10 a 15%. En Argentina, diversas estadísticas dan cifras que van del 6 al 20%. La importancia patógena de la Lamblia es un asunto discutible. Diversos síntomas parecen estar relacionados con la presencia del parásito, pero no hay evidencia de que estas lesiones sean realmente producidas por él. Formas disintéricas de lambliasis han sido descritas, pero ellas parecen más bien producidas por asociación con otros gérmenes. Es bien probable que su papel patógeno no sea sino de este tipo, es decir, que constituya una circunstancia favorable a la acción de otros gérmenes o parásitos de mayor importancia patógena.

TRATAMIENTO.—El tratamiento de la lambliasis es sumamente eficaz con la Atebrina. Se procede en la forma siguiente: el primer día, 2 comprimidos de Atebrina de 10 cg. inmediatamente antes de la comida; segundo día igual; tercer día 3 comprimidos. Se obtiene de regla una desapa-

rición espectacular de los gérmenes en las deposiciones. El mecanismo de acción del medicamento abarca tanto las formas movibles como los quistes, lo cual puede ser demostrado por el efecto de soluciones diluidas in vitro sobre estas formas del parásito.

Ultimamente se recomienda el empleo del **Acranil**, un derivado de la acridina, que corresponde a la fórmula diclorhidrato del clorometoxiacridilaminodietilaminopropanol. Se administra per os en grageas de 0.1 g. Dosis: Niños hasta 4 años: una al día; niños de 5 a 8 años: 2 al día; niños mayores de 8 años y adultos: 3 al día de una vez o distribuidos en el día.

ENFERMEDADES METAZOARIAS

HELMINTIASIS

GENERALIDADES.—Helmintiasis es la infestación por Helmintos. La mayoría de estos parásitos habita el lumen del intestino o anida en la pared del mismo. Son los menos los que se localizan en otros órganos, como el hígado, pulmón, músculos o sistema linfático. Estos casos corresponden a la hidatidosis, triquina y filarias. El tratamiento de la Helmintiasis es eficaz en muchos tipos de estas infestaciones, siéndolo especialmente en aquellos que pululan en el lumen intestinal. Cuando la ubicación del parásito se hace fuera del intestino, los tratamientos son absolutamente inoperantes, con la única excepción del tratamiento de la Bilharziosis.

Los medicamentos de acción contra los Helmintos se denominan anti-helmínticos y su acción se ejerce por diversos mecanismos. Siendo sustancias tóxicas, su efecto útil depende de la acción contra el parásito y de una absorción mínima o nula por parte del intestino del mesonero. Con respecto al mecanismo de acción del antihelmíntico, **SAMSON** y **WARD** los clasifican en:

- 1.—medicamentos que producen narcosis y parálisis con supervivencia del parásito; a estos medicamentos cuadra el nombre de vermífugos;
- 2.—aquellos que, ejerciendo el mismo efecto anterior, terminan con la muerte del parásito;
- 3.—los medicamentos que lesionan la cutícula y conducen secundariamente a la muerte;
- 4.—los medicamentos que producen la digestión del Vermes, y
- 5.—por último, un grupo de medicamentos que provocan la muerte de los Vermes por motivos hasta el momento ignorados.

Todos los medicamentos de los 4 últimos grupos, es decir, cuya acción en último término se ejerce por la muerte del Vermes se denominan propiamente helmintocidas.

No existe, en el estricto sentido de la palabra, una especificidad del medicamento frente a estos elementos. Se trata de sustancias tóxico-protoplasmáticas o que causan fenómenos de inhibición, como ya lo expresamos y que, por consiguiente, pueden ser, en términos generales, aplicados a un gran número de Vermes, pero también es cierto que la eficacia en los distintos medicamentos se ejerce de un modo más pronunciado sobre algunos tipos de Vermes que sobre otros; así, por ejemplo, el tetracloretileno es un buen vermífugo en el caso del *Ankylostoma duodenale*, mientras que sus efectos sobre los teniados son escasísimos.

No sólo es importante la elección apropiada del medicamento en la cura de las helmintiasis; lo son también las indicaciones especiales, relacionadas todas al conjunto de las medidas dietéticas y de otro orden, destinadas a asegurar por un lado la eficacia de la medicación, propendiendo a un contacto lo más íntimo posible entre parásito y antihelmíntico, y por otro lado, suprimiendo todos aquellos factores que favorezcan la absorción del vermífugo o del antihelmíntico por el intestino del mesonero. Hemos ya anotado que todas estas drogas poseen en un grado mayor o menor una toxicidad importante y que pueden eventualmente, en ciertas circunstancias, dar lugar a manifestaciones tóxicas graves por parte del enfermo.

Teniados (Cestodes)

GENERALIDADES.—Los Cestodes comprenden la *Tenia solium*, la *Tenia saginata* y el *Dibotriocephalus latus*. De éstos, la *T. saginata* carece de importancia patógena; puede producir fenómenos crónicos de indigestión, pero estrictamente hablando no vive a expensas del huésped que infesta y con toda seguridad no produce tampoco injuria local en la mucosa del intestino. Más importante es el caso de la *Tenia solium*, porque bajo ciertas condiciones, el mesonero humano puede llegar a ser huésped intermediario y definitivo. Si algunas proglótidas, por movimientos antiperistálticos, regresan al estómago, la digestión de éstas pone en libertad los huevos. El embrión penetra las mucosas y es arrastrado por el torrente circulatorio a distintas partes del organismo, donde forma los cisticercos celulosos. Tiene interés, en consecuencia, la diferenciación de estos dos tipos de Tenias, lo que puede hacerse con toda facilidad colocando algunas proglótidas entre dos cubreobjetos y mirando a través de la luz. Basta poner atención solamente sobre el orificio genital y sobre las ramificaciones del útero. En el caso de la *Tenia saginata* las ramificaciones uterinas son del orden de 30 o más por segmento; en cambio, en la *Tenia solium* se trata solamente de 15 a 20.

Al *Dibotriocephalus latus* se le ha asignado clásicamente la característica de ser un parásito anemiante y no sólo en el sentido de producir una anemia por expoliación sanguínea, sino la de inducir una anemia de tipo pernicioso por acción tóxica. Esta noción últimamente tiende a ser modificada a través de algunas experiencias, en que no se ha podido comprobar, por autoinfestación voluntaria y a través de un período de larga observación, la aparición de tal anemia.

TRATAMIENTO. 1.—**HELECHO MACHO.**—Extracto etéreo u oleoresina del rizoma del *Aspidium filix mas*. Su actividad se debe al ácido filicico según **POULSSON**, al filmaron según **JACQUET**. Es el medicamento más antiguo conocido y usado hasta hace poco rutinariamente en el tratamiento de esta helmintiasis. Se trata de una sustancia que a dosis habituales, aun cuando se produce una pequeña absorción intestinal, no acarrea incidentes tóxicos de gravedad, conservando a estas mismas dosis una acción suficiente de tipo vermífugo. Naturalmente que si la absorción es favorecida por algunas circunstancias, puede dar lugar a vómitos, dolores abdominales, efecto purgante, somnolencia, convulsiones, colapso y coma. Han sido relatados algunos casos de ictericias por el extracto etéreo de helecho macho.

La actividad del medicamento no es, desgraciadamente, muy segura por lo que tiende a ser reemplazado por los nuevos vermífugos que anotamos más adelante.

Modo de administración y dosis.—Debe colocarse el sujeto previamente en un régimen apropiado, dando alimentos simples, de completa absor-

ción, con el objeto de disminuir el contenido en materias fecales del intestino. Ha sido clásico proscribir el alcohol y las grasas en esta dieta; con respecto al primer punto hacemos notar que la prohibición del alcohol debe mantenerse; pero en lo que se refiere a las grasas y aceites, está hoy día probado por estudios experimentales que los aceites reducen la toxicidad del *Aspidium* y del aceite de quenopodio (HALL). Se recomienda asimismo dar un purgante salino el día anterior de la cura. El día de la cura el enfermo debe permanecer en reposo en cama y estando en ayunas se administra el medicamento en la forma siguiente: la dosis media para el adulto es de 6 g. de extracto etéreo de helecho macho en cápsulas gelatinosas conteniendo 50 cg. y a menudo en asociación con el calomel. Podrá prescribirse:

Rp./
 Extracto etéreo de helecho macho 6 g.
 Calomel 0.60 g.

Dividase en 12 cápsulas gelatinosas, a tomar 2 cápsulas cada media hora hasta terminarlas.

2 horas después de tomada la última dosis se administra un purgante salino.

Para que los resultados sean definitivos hay que llegar a la expulsión del escolex. Debe tomarse, en consecuencia, la precaución de investigar la salida de este escolex y sobre todo de aconsejar al enfermo que la evacuación intestinal se haga en un tiesto con agua tibia, para impedir que el *Vermes* se corte por su propio peso y por las contracciones, al salir a un ambiente frío, dando la oportunidad a una migración del escolex hacia el intestino.

Helecho macho (de la F. Ch. III): Rizoma no mondado y bases de las frondas rápidamente desecadas a una temperatura inferior a 70° del *Dryopteris Filix mas* (L.) Schott (Fam. Polypodiáceas).

Extracto de helecho macho (de la F. Ch. III): 100 g. de este extracto deben contener 17% de filicina bruta (límites: 16 a 19%).

Rizoma de helecho macho (tamiz N.º 2) 1000 g.
 Eter c. s.

Extracto semilíquido, de color verde-oscuro, insoluble en agua, parcialmente soluble en alcohol, soluble en éter. D. M. S.: 0,5 g.; D. M. D.: 6 g.

Filmaron. Medicamento introducido por ENGELHARD, que es una mezcla, en la proporción de 1/10 de un extracto del rizoma del helecho macho con aceite de ricino. Se da a la dosis de 3 cápsulas que contienen 0,85 g. Representa indudablemente la forma de administración más cómoda de este medicamento.

2. TETRACLORURO DE CARBONO.—Es un medicamento, a no dardarlo, superior al anterior. Fué introducido por HALL en 1921. Es una sustancia ampliamente usada en la industria como solvente de caucho, grasas, pinturas, etc. En los obreros que manipulan esta sustancia provoca cefaleas, náuseas, pérdida del apetito y aun confusión mental.

SMILLIE fué el primero, probablemente, en administrar el tetracloruro de carbono en enfermos y el primero en llamar la atención sobre los efectos tóxicos que el medicamento produce sobre el hígado y los riñones. En los primeros tiempos de su empleo, las dosis usadas fueron considerablemente mayores que las que hoy día se usan, 6 hasta 15 y más cc. por cura, las cuales estaban lejos de ser inocuas. Actualmente, los riesgos de intoxicación con tetracloruro de carbono son mucho menores desde que se conocen las precauciones que hay que observar en su prescripción.

Entre los factores que contribuyen a provocar accidentes con tetracloruro de carbono, hay que hacer especial mención de las reservas de calcio. Si a los perros se les coloca a una dieta pobre en calcio, la tolerancia al tetracloruro de carbono es mucho menor que cuando estas dietas son ricas en calcio. El antagonismo calcio-tetracloruro de carbono no es claro, pero puede sentarse de un modo definitivo que las sales de calcio previenen y curan los síntomas de la intoxicación y normalizan el metabolismo pertur-

badó de los carbohidratos como consecuencia de la intoxicación por el tetracloruro de carbono. El calcio no es capaz de prevenir la elevación de la guanidina sanguínea, típica perturbación de esta intoxicación, pero es un antídoto de los efectos tóxicos de la guanidina. El calcio tampoco tiene influencia sobre los cambios histo-patológicos que se producen en la célula hepática, pero la administración de calcio hace que el animal intoxicado experimentalmente sobreviva, mientras que aquellos que no reciben calcio mueren. Tampoco ha podido observarse una hipocalcemia en el curso de estas intoxicaciones; se cree solamente que se produzca una reducción del calcio iónico de la sangre (J. TRAVEL). En todo caso queda sentado que el calcio es un antídoto muy efectivo. Las cantidades de calcio que se necesitan para el tratamiento de la intoxicación por tetracloruro de carbono en el hombre no se conocen exactamente. Como dato ilustrativo podemos decir que cuando se colocan perros en dietas pobres en calcio y se dan dosis letales de tetracloruro de carbono, las cantidades de calcio necesarias para obtener la supervivencia, transportadas al hombre, serían de 1 g. de calcio por día por la vena.

Otro punto interesante de anotar con respecto a la administración de tetracloruro de carbono es la influencia del alcohol. Si se administran simultáneamente aumenta la absorción y la toxicidad. ROSENTHAL, en perros, ha podido demostrar que aún pequeñas dosis de alcohol por la vía oral, habitualmente inofensivas para el hígado, sensibilizan este órgano a la acción tóxica del tetracloruro de carbono. En la estadística de los accidentes fatales se demuestra que en general éstos se produjeron cuando el medicamento se administró en pacientes alcohólicos; el alcoholismo crónico y la cirrosis hepática constituyen, por consiguiente, contraindicaciones al empleo del tetracloruro de carbono. TRAVEL hace ver que las dietas de carne provocan un aumento de los síntomas de la intoxicación por tetracloruro de carbono y una elevación de la guanidina sanguínea.

Los aceites también afectan este aspecto del medicamento. Debe quedar definitivamente establecido que los aceites aumentan la toxicidad del tetracloruro de carbono, lo mismo que del tetracloroetileno. En cambio, como ya lo expusimos, no existe esta acción, como se creyó en otro tiempo, para el helecho macho, el quenopodio y aun para el timol.

Una anotación final sobre este asunto es la de que el aceite mineral (que es una mezcla de hidrocarburos saturados) no influye en la toxicidad de ninguno de los antihelmínticos.

Modo de administración y dosis.—Ateniéndonos a los conceptos previamente emitidos, es importante que el paciente sea colocado por 2 a 3 días antes de la cura en una dieta rica en carbohidratos, pobre en grasas y en carnes, que se prohíba absolutamente el consumo de alcohol en este mismo período y que el enfermo esté en completo ayuno durante las 4 o 5 horas que siguen a la administración del medicamento y mientras no se haya producido la evacuación intestinal.

La dosis media para el adulto es de 3 a 4 g.; para los niños, 12 cg. por año de edad. La forma medicamentosa son las cápsulas gelatinosas. Después de la cura hay que administrar un purgante salino.

Carbono tetracloruro (de la F. Ch. III): líquido incoloro, pesado, de olor característico, insoluble en agua y miscible con los disolventes orgánicos y aceites. D. M. S.: 4 g. **Seretina.** Bayer. Tetracloruro de carbono. Tubo de 5 cápsulas de 1,2 g.; tubo de 2 cápsulas de 0,6 g.

Necatorina. Merck. Tetracloruro de carbono. Cápsulas gelatinosas con 0,5 y 1 g.

3. TETRACLOROETILENO.—Es una sustancia apreciablemente menos tóxica que el tetracloruro de carbono, pero su eficacia frente a los teniados es reducida. Se emplea en las curas de los Nematodos.

4. PELETIERINA.—Es uno de los alcaloides de la corteza de raíz de granado, que contiene además isopeletierina, metilpeletierina, etc. Se usa

Tetracloroetileno, al que se le califica como de muy eficaz y poco tóxico. Su índice de remoción es de 90 a 95%; es una sustancia poco soluble en agua y que no ejerce efecto irritante sobre las mucosas. En contraste con el tetracloruro de carbono, no produce lesiones hepáticas ni renales; cuando más pueden presentarse cefaleas y sensaciones vertiginosas.

Modo de administración y dosis.—Se prepara el enfermo con un purgante salino la noche anterior. El medicamento se administra en ayunas en cápsulas gelatinosas: 3 cc. de una sola vez, es la dosis media para el adulto. Para los niños, 12 a 18 cg. por año de edad en una sola dosis también. Dos horas después se administra un purgante salino.

Tetracloruro de carbono.— Es ligeramente más activo que el anterior. Su índice de remoción es de 93 a 96%. Pero es más tóxico.

Hexilresorcinol.—Su índice es de 75 a 89%. Indudablemente que esta cifra es apreciablemente inferior a las de los dos medicamentos anteriores, pero debido a su completa inocuidad, resulta un medicamento muy recomendable en el tratamiento de la ankylostomiasis en niños; ofrece, además, la ventaja de que las curas pueden ser repetidas cada 4 a 5 días sin riesgo alguno.

OXYURASIS. Hexilresorcinol.— Medicamento sumamente útil en la infestación por *Oxyurus*. Puede ser empleado en la forma que ya lo indicamos por la vía oral, siendo también utilizable en estos casos en forma de enemas, en soluciones al 1%, 250 a 300 cc. a retener durante 15 a 30 minutos.

Butolan.— Es el éster carbamínico del para-oxi-difenilmetano. Es un medicamento bastante activo y de excelente tolerancia, aun en los niños. Se administra en tabletas de 0,50 g. para el adulto, 1,5 a 3 g. divididos en 3 dosis durante 5 días consecutivos. Dosis para el lactante: 1/4 de tableta; niños mayores, 1/2 tableta. Conviene agregar un laxante al terminar la cura.

TREMATODES.—Tienen una importancia patológica grande la *Bilharzia hematobium* y la triquina. La primera de estas infestaciones no se presenta entre nosotros. Su tratamiento eficaz consiste en el empleo del **tártaro emético** (tartrato doble de potasio y antimonio), en solución al 6%, y la **Fuadina** (disulfonato sódico de antimonio y pirocatequina). Se inyecta por la vía intramuscular y las dosis para el adulto son las siguientes: primer día, 3,5 cc. y en seguida día por medio continuar con 5 cc. hasta completar 10 dosis. En los niños se emplea 1 cc. por cada 10 k. de peso y como dosis total tantos cc. como k. pesa el niño.

TRIQUINOSIS.—La infestación por *Trichinella spiralis* es debida a la ingestión de carne de cerdo contaminada y sometida a insuficiente cocción. Las triquinas son liberadas en el estómago, pululan en el tubo digestivo durante algún tiempo y, atravesando la mucosa, pasan a la circulación, para localizarse en diversos tejidos y órganos, manifestando una predilección especial por el tejido muscular (músculos intercostales, de las extremidades, miocardio). El cuadro clínico está caracterizado por un estado infeccioso febril, con trastornos digestivos, edema palpebral, dolores musculares y, en la sangre, eosinofilia generalmente muy elevada (20, 30 o más %).

El tratamiento consiste en el empleo, en el primer momento, de laxantes, con el objeto de provocar una evacuación intestinal y la expulsión del mayor número posible de triquinas. Una vez que el parásito penetra en la circulación, los tratamientos de la triquinosis son absolutamente inefi-

caces; se han ensayado sin resultado un sinnúmero de productos, neocarsenamina, antimonio, etc. El tratamiento en este período es puramente sintomático.

ECTOPARASITOS

El tratamiento de las zooparasitosis plantea un problema diferente, pues se trata de vida animal en la superficie cutánea o en la capa córnea de la epidermis o en la ropa interior, quedando el parásito muy rara vez por debajo de la epidermis. El parásito es accesible o puede hacerse accesible por medio de disolventes de la capa córnea, de modo que es fácil destruirlo, hasta con parasiticidas a bajas concentraciones. Por lo tanto, el concepto primordial debe ser el de no hacer daño, pues los remedios utilizados resultan irritantes a concentraciones elevadas, y es considerable el número de personas que se muestran hipersensibles a estos remedios.

Tomados en grupo, los parásitos animales constituyen el 8 al 10% de los casos observados en la Clínica, pero en la práctica particular la proporción es mucho menor, pues estas enfermedades afectan más a menudo a las clases pobres, a los individuos más expuestos al hacinamiento y a aquellos cuya higiene personal es descuidada. En este grupo sólo figuran dos males que poseen importancia debido a su frecuencia, la pediculosis y la sarna.

Pediculosis

Hay tres clases de piojos parásitos del hombre: el de la cabeza, el del cuerpo y el de la región pubiana (ladilla).

Los piojos de la cabeza, que provocan la pediculosis capitis, afectan a los niños, pero a veces también a los adultos, provocando mucha picazón, y el rascado consiguiente puede dar origen a excoriaciones secundarias, lesiones impetiginosas, folliculitis y hasta abscesos del cuero cabelludo. La infección secundaria puede acompañarse de linfadenitis cervical. Un gran número de huevos, unidos por una membrana quitinosa al cabello, aparecen esparcidos por todo el cuero cabelludo. El diagnóstico es verdaderamente sencillo.

La facilidad con que puede destruirse el parásito queda en evidencia con el método terapéutico utilizado en el Hospital Saint Louis de París, en casos en que la cabeza está llena de piojos, y que consiste en la aplicación de una gruesa capa de petrolato (vaselina) en todo el cuero cabelludo el que luego se venda por la noche. Los parásitos se destruyen por asfixia. También pueden destruirse aplicando una solución acuosa de bicloruro de mercurio al 1:5.000, unguento de betanaftol al 2%, unguento de azufre al 5% o de ácido salicílico al 10%, poseyendo este último la ventaja adicional de desprender los huevos (liendres) y ablandar las costras, que son tan frecuentes en la pediculosis de la cabeza.

Para desprender las liendres, lo mejor es un peine fino empapado en vinagre caliente, que disuelve la membrana quitinosa que sostiene la liendre al cabello. Aunque ha gozado de cierta popularidad, el peligro que acompaña al empleo de la gorra de petróleo crudo, por su inflamabilidad, debe bastar para lanzar ese método terapéutico al limbo de los procedimientos abandonados.

Los piojos del cuerpo, que provocan la pediculosis corporis, habitan la ropa que se pone en contacto con la piel y se esconden característicamente en las costuras de la ropa interior. La esterilización de la ropa y el aseo personal bastan para obtener la curación.

Las ladillas, que ocasionan la pediculosis pubis, no se limitan a la región púbica, sino que se encuentran también en los muslos y en la región perineal, nalgas, axilas, cejas, párpados y barba, pero no viven en el cuero cabelludo. El unguento mercurial, forma casi clásica de tratamiento, lo mencionamos únicamente para condenarlo, pues no está justificado el empleo de un unguento tan potente para destruir piojos, y la dermatitis (también puede producir estomatitis), suele resultar más grave y más molesta que la pediculosis misma. Medidas tan enérgicas son innecesarias; resultan suficientes, por ejemplo, el unguento mercurio-amoniaco F. E. U. al medio o la siguiente

| | | |
|--------------------|-----|-----|
| Rp./ | | |
| Azufre precipitado | 3 | g. |
| Betanaftol | 1,8 | g. |
| Lanolina | 5 | g. |
| Petrolato | 60 | cc. |

sin los inconvenientes que acarrea el unguento mercurial. También podemos recomendar las siguientes

| | | |
|------------------|-----|----|
| Rp./ | | |
| Bálsamo del Perú | aa. | |
| Alcohol (al 60%) | 30 | g. |

Rp./

| | | |
|-----------------------|-----|-----|
| Bicloruro de mercurio | 0,5 | g. |
| Glicerina | 100 | cc. |

Frícionese suavemente en las partes afectadas, por la mañana y por la noche.

La solución de bicloruro de mercurio se aplica por 3 o 4 noches sucesivas, y luego con menos frecuencia, cada 3 a 7 días, por espacio de 2 o 3 semanas.

Los huevos se eliminan con xilol o con vinagre caliente, según se mencionó en pediculosis capitis. No debe esperarse la curación en menos de una semana y en las personas con mucho vello en el abdomen y pecho, quizás tarde dos semanas o más. Es indispensable la aplicación diaria e ininterrumpida de los remedios. La rasuración de las partes afectadas acelerará la mejoría, pero puede evitarse la molestia que esto entraña aplicando concienzudamente el remedio.

Sarna

La sarna es una dermatitis contagiosa provocada por un ácaro, el *Sarcoptes scabiei*, cuya hembra penetra en la piel debajo de la capa córnea, depositando sus huevos y excrementos a lo largo del surco de penetración. Los huevos germinan en 4 a 6 días y a su vez repiten el ciclo. El ácaro macho vive en la superficie de la piel y es fácil destruirlo.

La erupción es simétrica y afecta una distribución característica: espacios interdigitales, caras flexoras de las muñecas, codos, pliegue anterior de las axilas, tobillos y nalgas; en las mujeres, las mamas y pezones; en los hombres, el pene y en los niños la palma de las manos y planta de los pies. Huelga decir que pueden presentarse lesiones en otras zonas, pero es característica la ausencia de la erupción a nivel de las clavículas. En personas poco aseadas, la erupción suele ser típica, intensa, con numerosas vesículas y eczema escabético secundario debido al rascado y con lesiones secundarias infectadas. En las personas limpias pueden ser tan leves que hagan difícil el diagnóstico, pero la contagiosidad, el prurito nocturno y, por fin, el hallazgo del ácaro, permiten afirmarlo.

La destrucción de los parásitos y sus huevos curará la sarna. El azufre es el remedio clásico y de elección, debiendo con toda probabilidad su acción parasiticida a la formación de sulfuro de hidrógeno en la piel, el cual aun en concentraciones bajas, resulta letal para toda vida animal. Al enfermo se le ordena que tome un baño caliente y que se lave bien con jabón

y agua, por lo menos durante media hora. Luego se fricciona suavemente todo el cuerpo con unguento de azufre semiconcentrado (F. E. U.). La aplicación de este unguento se repite por 3 noches seguidas; en la cuarta noche el enfermo se baña de nuevo. Durante este tratamiento el enfermo utiliza la misma ropa de cama e interior, pero al terminar la cura debe cambiarla y esterilizarla. Las recurrencias deben atribuirse a reinfestación, no la fuente primitiva de contagio. Parece superfluo advertir que hay que tratar simultáneamente a todos los familiares infestados. El enfermo es revisado de nuevo al cabo de varios días, y de existir algunos síntomas (puede persistir el prurito por irritación cutánea por el azufre) hay que aplicar una segunda cura similar. Dos series debidamente aplicadas deben bastar para curar la sarna.

Ungüento de azufre compuesto (F. E. U. XI):

| | | |
|---------------------------------|----|-----|
| Carbonato de calcio precipitado | 10 | g. |
| Azufre sublimado | 15 | g. |
| Brea de enebro | 15 | g. |
| Jabón blando | 30 | g. |
| Parafina líquida | 30 | cc. |

Ungüento alcalino de azufre:

| | | |
|----------------------|----------|--------|
| Flores de azufre | 20 | g. |
| Carbonato de potasio | 10 | g. |
| Base de unguento | c. s. p. | 100 g. |

Rp./

| | | |
|------------------|-----|-----|
| Estoraque | 50 | g. |
| Alcohol | aa. | |
| Aceite de linaza | 25 | cc. |

Pomada de azufre compuesta (F. Ch. III). Pomada de HELMERICH:

| | | |
|----------------------|-----|-----|
| Azufre precipitado | 100 | g. |
| Carbonato de potasio | 50 | g. |
| Agua | 50 | cc. |
| Aceite medicinal | 50 | cc. |
| Manteca | 350 | g. |

Rp./

| | | |
|------------------|-----|----|
| Azufre sublimado | 5 | g. |
| Vaselina | 100 | g. |

En formas más graves utilícense unguentos más fuertes. La adición de jabones y álcalis como carbonato de potasio, les confiere mayor facultad de penetración.

Otro método conveniente y eficaz, empleado en los niños, es el recomendado por SHERWELL. Antes de acostarse, se frota suavemente todo el cuerpo del niño con flor de azufre y luego se lo hace acostar en una cama espolvoreada con la misma sustancia. El tratamiento dura una semana. Es raro observar dermatitis con este procedimiento.

Contra la sarna se utilizan muchos otros remedios; sólo los mencionaremos sucintamente. El bálsamo del Perú al 5-15% en unguentos o mezclado en partes iguales con alcohol resulta útil. El estoraque, otro balsámico, también puede emplearse en unguentos.

En cualquiera de las pomadas anteriores puede reemplazarse el azufre por betanaftol al 2-5%; pero es susceptible de provocar los mismos efectos tóxicos que el fenol cuando se aplica en extensas superficies.

Igualmente se ha ensayado en la sarna el benzoato de bencilo, con la ventaja de tener un margen de seguridad muy favorable. Así, la repetición de varias curas ha dado lugar sólo a prurito o dermatitis muy leves.

Se prescribe en la forma siguiente:

| | | |
|---------------------|-----|--|
| Rp./ | | |
| Benzoato de bencilo | aa. | |
| Jabón blando | | |
| Alcohol de 75° | | |

El paciente debe lavarse primero con jabón; en seguida es esparcida en la piel esta loción, por frotación, con la mano o con una escobilla suave, durante 5 minutos. Después de secado se hace una segunda aplicación. 24 horas más tarde toma un baño y cambia la ropa.

Otra fórmula que se ha dado es la siguiente:

| | | |
|--|---------|--|
| Rp./ | | |
| Lanolina | 25 g. | |
| Benzoato de bencilo | 80 g. | |
| Monoestearato de glicerilo | 12 g. | |
| Celulosa | 9 g. | |
| Agua | 165 cc. | |
| Trietanolamina | 5 g. | |
| Carbitol (etil dietilenglicol) | 5 g. | |

AFECCIONES BACTERIANAS Y POR VIRUS

GENERALIDADES

Ofrecen estas afecciones distintas modalidades en lo que se refiere, por un lado, al comportamiento del organismo frente al agente infectante, y por otro, al comportamiento del germen causante frente a los agentes quimioterapéuticos.

Con referencia al primer punto, comportamiento del organismo frente al agente infeccioso, hemos de repetir lo que ya varias veces dijimos en páginas precedentes: el acceso de un microorganismo patógeno desencadena en el huésped infectado una serie de reacciones que lo llevan a la curación del proceso infeccioso en muchos casos y en otros, cuando la infección tiene carácter inaparente o el contagio se hace en condiciones submórbidas, lo llevan al estado refractario. Estos hechos fueron mencionados con la correspondiente anotación de su reducida importancia en los casos de infecciones protozoarias; inmunidad en la sífilis, inmunidad en el paludismo, inmunidad en la amibiasis, etc., son hechos realmente existentes pero que en ningún caso adquieren un relieve tan importante y tan trascendental como en el caso de las infecciones bacterianas y a virus. En estas infecciones, la inmunidad inducida de un modo activo o pasivo en el individuo representa la más grande adquisición de la era pasteuriana; sueros o vacunas, según el caso, son elementos eficacísimos en el tratamiento y en la prevención de la mayor parte de estas afecciones.

El segundo punto al que nos hemos referido es la refractariedad, observada hasta hace poco tiempo, de estos agentes patógenos a la acción de la quimioterapia. Mientras que el grupo de afecciones protozoarias disponía ya por siglos de un tratamiento quinínico para el paludismo y de mercuriales para la sífilis, y que hace ya bastantes años también que se emplean el 606 y la emetina en la sífilis y en la amibiasis respectivamente, la infección bacteriana se mostraba, en cambio, tenazmente resistente a todo tratamiento de esta especie. Se ensayaron sucesivamente con estos fines diversos colorantes, como el azul de metileno, el amarillo de acridina y todiversos derivados, el violeta de Genciana, compuestos mercuriales, preparados argénticos, etc., con los mismos resultados negativos. Un rayo de esperanza brilló fugaz cuando la etilhidrocupreína demostró actividad anti-neumocócica in vitro en soluciones tan débiles como de 1:400.000, es decir, que la optoquina mostró una acción bactericida in vitro 200 veces superior a la de la quinina contra el neumococo. Aparte de la utilidad del empleo restringido en infecciones locales (conjuntivitis neumocócica), la droga desilusionó por su elevada toxicidad.

Tal era la situación del problema hasta el año 1935, fecha del descubrimiento del Prontosil por DOMAGK. La quimioterapia de las afecciones

bacterianas está representada por esta sustancia y sus derivados, y su acción se ejerce con segura eficacia en una amplia gama de cocos, bacilos y aun de virus (linfogranuloma venéreo).

En el tratamiento de cualquiera enfermedad de este grupo cabe, en consecuencia, considerar el empleo eventual de uno o varios de los procedimientos que esquematizamos a continuación:

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS BACTERIANAS

(cocos, bacilos, virus)

- 1 - Procedimiento de acción sobre el germen hasta obtener efecto germicida o bacteriostático. } Quimioterapia
- 2 - Procedimientos de acción sobre el organismo infectado: exaltación de la inmunidad hasta hacer posible la curación. }
 - Específicos {
 - Inmunidad activa - Vacunoterapia
 - Inmunidad pasiva {
 - Sueroterapia
 - Antitoxinas
 - Suero de convalecientes
 - Globulinas
 - Inespecíficos {
 - Proteínoterapia
 - Piretoterapia (shock)
 - Transfusión sanguínea
- 3 - Procedimientos destinados a colocar el organismo infectado en las mejores condiciones para el espontáneo desarrollo de su defensas. }
 - Higiene general
 - Dietas
 - Tratamiento sintomático (corrección de los síntomas peligrosos o molestos para el enfermo).

La importancia de estos tres puntos es relativa, según la enfermedad considerada. Son muchas las infecciones que cuentan con dos agentes específicos para su tratamiento, esto es, quimioterapia y tratamientos biológicos, los que, lejos de interferirse, por el contrario, se complementan cuando se aplican simultáneamente y encuentran especial indicación justamente en las modalidades más graves de estas mismas afecciones. Disponen de sueros específicos y quimioterapia específica, las infecciones neumocócicas de los tipos I, II y VII, las infecciones estreptocócicas, como la escarlatina y la erisipela, las infecciones a meningococo, las infecciones a Perfringens (gasbacilo), para no citar aquí sino las más frecuentes. Las infecciones es-filocócicas pueden ser tratadas simultáneamente por el agente quimioterápico y por vacunas específicas e inespecíficas (sulfatiazol, metilsulfatiazol o sulfadiazina y anatoxina estafilocócica); las infecciones gonocócicas, por la sulfapiridina o derivados en conjunción con la proteínoterapia, piretoterapia u otros procedimientos inespecíficos.

Otras hay que disponen de un solo método específico, sea éste químico o biológico; tal es el caso de la difteria, del tétano y del sarampión, con sus respectivas antitoxinas y suero de convalecientes, y del linfogranuloma venéreo y chancro blando, con la sulfapiridina y derivados.

Para todas ellas, el tercer punto de nuestro esquema tiene una importancia secundaria, aunque no despreciable, por cuanto los procedimientos terapéuticos que se emplean, por ser específicos, ejercen una acción rápida y permiten una recuperación del enfermo en breve plazo.

La dieta y el tratamiento sintomático de las enfermedades infecciosas de corta duración tienen una importancia muy secundaria y es casi de re-

gla que no haya lugar para indicarlos, al menos en lo que se refiere al último de los nombrados.

Pero nos queda un grupo de afecciones que carecen de procedimientos específicos de tratamiento, tanto químicos como biológicos. Son enfermedades, por lo general, de curso prolongado, en las cuales los procedimientos sintomáticos asumen una importancia de primer plano. Las infecciones del grupo tífico representan el mejor ejemplo en este sentido. Ante el fracaso de los tratamientos específicos en la fiebre tifoidea, no cabe otra cosa que extremar los cuidados generales del enfermo en lo referente a la dieta, al control de los síntomas peligrosos, a la supresión de los síntomas molestos, etc.

QUIMIOTERAPIA DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS

Sulfonamidos

HISTORIA.—En 1909, HOERLEIN había sintetizado para la I. G. Farbenindustrie algunos azocolorantes que contenían el grupo sulfonamido; estas sustancias se destacaron por su alta calidad en la industria de las anilinas, debido a su firme combinación con las proteínas de la lana y de la seda. Este hecho sugirió la posibilidad de utilización de las mismas sustancias como agentes bactericidas, dada su probable acción sobre los protoplasmas bacterianos. En 1913, EISENBERG demostró efectivamente la acción bactericida in vitro de la crisoidina. En 1932, KLARER y MIETZCH, de la I. G. Farbenindustrie, solicitaron la protección de patentes para varios azocolorantes del grupo sulfonamido, a los cuales se dió el nombre de Prontosil.

El grupo sulfonamido (2,4-diamidobenceno) ensayado por DOMAGK en la infección experimental a estreptococos en la laucha dió resultados espectaculares. Aproximadamente en la misma época, FOERSTER (1933) trató por primera vez un ser humano con este mismo compuesto (un caso de septicemia estafilocócica), que terminó en la curación. El 15 de Febrero de 1935 comunicó GERHARD DOMAGK en la Deutsche Medizinische Wochenschrift los resultados obtenidos por él y sus colaboradores con el empleo de la sustancia denominada Prontosil. El mérito del descubrimiento corresponde íntegro a este autor, quien, desentendiéndose de su total ineficacia in vitro, prosiguió, sin embargo, las investigaciones hasta demostrar fehacientemente la actividad del Prontosil en las infecciones in vivo.

Casi simultáneamente en Francia, LEVADITI y VAISMAN, trabajando con una sustancia denominada Rubiazol, preparada por GIRARD, confirmaron los trabajos de DOMAGK sobre la acción curativa de la septicemia a Estreptococo hemolítico en la laucha. El mismo año se hicieron por los TREFOUEL, NITTI y BOVET, en el Instituto Pasteur interesantes trabajos que llegaron a comprobar que en los tejidos se rompe la doble unión azo del Prontosil, dando lugar a la aparición de un nuevo cuerpo, el paraaminobenceno-sulfonamina, a cuya presencia sería debida la actividad quimioterapéutica del preparado.

La publicación hecha por DOMAGK en la Deutsche Medizinische Wochenschrift dió la prioridad de los trabajos a la Escuela Alemana y marcó el nacimiento de una era excepcionalmente fecunda para la quimioterapia. Pero cabe preguntarse si tales descubrimientos fueron en realidad conocidos primero en Elberfeld o en Francia por los esposos TREFOUEL y sus colaboradores. Parece en realidad que las investigaciones se prosiguieron en varias partes simultáneamente y el Profesor HOERLEIN declaró que hubo que entregarlos a la publicidad en Alemania debido a las

informaciones de que ya los investigadores franceses e ingleses habían obtenido también pruebas suficientemente decisivas.

Químicos expertos de todos los países han estudiado la estructura del Prontosil original y del Prontosil soluble.

Los investigadores siguieron introduciendo diversas modificaciones en el afán de obtener otros cuerpos más activos y menos tóxicos. Así fué apareciendo un gran número de derivados de las más variadas calidades. Pero no es la información que puede proporcionar la adición o supresión de tal o cual radical lo que debe servir de criterio de apreciación sobre la utilidad de estos nuevos cuerpos, sino su acción en la infección experimental, su toxicidad para el animal y el ensayo clínico, que constituye en último término el único elemento de criterio sobre la utilidad y condiciones de empleo.

En dos casos, la substitución de un átomo de hidrógeno en el grupo sulfonamida, se ha demostrado altamente efectiva. Estos cuerpos son la sulfanildimetilsulfanilamida (Uliron) y la sulfapiridina (2-para-aminobenceno-sulfonaminopiridina, conocido inicialmente como M. & B. 693 o Dágenan), el primero en las infecciones gonocócicas y el segundo en las infecciones neumocócicas.

NOMENCLATURA DE LOS SULFONAMIDOS.—La sustancia base es la sulfanilamida. De ella derivan, por reemplazo o adición de radicales, todos los demás cuerpos de la serie. Los enumeramos a continuación.

- 1.—Sulfanilamida o paraamino-bencenosulfonamina.
- 2.—Albucid o 4 (para)-aminobenzolsulfonacetamida.
- 3.—Acetilsulfanilamida (forma conjugada, detoxicada) o para-acetilaminobencenosulfonamina.
- 4.—Septacina o benzilsulfanilamida o para-aminobenzil-bencenosulfonamina.
- 5.—Prontosil original (Prontosil rubrum, Rubiazol o 4-sulfonamido 2'4'-diamino-azobenzol).
- 6.—Prontosil soluble (Estreptoazol) o sal disódica de ácido 4'-sulfonamido-fenil-azo-7-acetilamino-1-oxinaftalino-3,6-disulfónico.
- 7.—Uliron (Uliran) o 4-(4'-aminobenzol-sulfonamida)-benzolsulfondimetilamida.
- 8.—Neo-Uliron (Neo-Uliran) o 4-(4'-aminobenzol-sulfonamido)-benzolsulfonmonometilamido.
- 9.—Sulfapiridina (M. & B. 693 o Dágenan) o para-amino-benzolsulfonamidopiridina.
- 10.—Sulfatiazol (3714) o para-aminobenzol-sulfonamidotiazol.
- 11.—Sulfametiltiazol.
- 12.—Sulfadiazina o 2-sulfamidopirimidina.
- 13.—Sulfaguanidina.
- 14.—Metilsulfaguanidina.

ACCION ANTIBACTERIANA GENERAL DE LOS SULFONAMIDOS.—Una diferencia fundamental existe entre los efectos que se obtienen con los sulfonamidos y los de los antiguos medicamentos ensayados con este mismo objeto en diversas infecciones. Había sido una norma hasta el momento del descubrimiento del Prontosil por DOMAGK evaluar la eficacia de estos agentes quimioterapéuticos de acuerdo con el efecto alcanzado por soluciones del medicamento en los caldos de cultivo. Mientras menor fuere la concentración del medicamento necesaria para alcanzar un efecto bacteriostático o bactericida sobre el cultivo, mayor era la eficacia presunta del agente ensayado. Se estudiaba en seguida la toxicidad y se hacían, por último, los ensayos en la Clínica. En contraste con este

hecho, el **Prontosil original** no ejerce acción visible en el tubo de ensaye sobre simples cultivos. En cambio, **DOMAGK**, en la infección experimental de la rata con *Estreptococo hemolítico*, obtuvo un efecto evidente de protección con dosis que distaban enormemente de la dosis máxima tolerada por dichos animales (1/100 y 1/500 de ésta). La exposición original del autor registra los siguientes pormenores: Se inoculan lauchas con *Estreptococo beta-hemolítico* de virulencia conocida; 10 animales reciben tratamiento con **Prontosil** una hora después de la inoculación; 12 animales se mantienen sin tratamiento, como control; 24 horas después todos los animales tratados sobreviven y se encuentran en buenas condiciones; del grupo de controles, 7 fallecieron y 5 estaban en estado grave. Al segundo día, todos los controles habían muerto. Los animales en tratamiento recibieron una nueva dosis de **Prontosil** igual a la anterior; la experiencia termina con la supervivencia de 8 animales y 2 fallecidos. Este efecto protector del **Prontosil original** sobre la laucha inoculada con *Estreptococo hemolítico* es confirmado con las experiencias de **LEVADITI** y **VAISMAN**, de **GLEY** y **GIRARD**, etc., quienes dieron los siguientes porcentajes de supervivencia de los animales tratados (lauchas):

| Autor | % supervivencia |
|---|-----------------|
| Lavaditi y Vaisman... .. | 37,5 |
| Gley y Girard | 38 |
| Long y Bliss | 37 |
| Raiziss, Severac y colaboradores | 28 a 63 |
| Kolmer y colaboradores | 50 |

Los más notables resultados se alcanzan cuando se experimenta con *estrentococos* de la más alta virulencia para la rata, tal vez porque, como **KOLMER** lo expresa, la dosis letal mínima de tales cepas contiene sólo un pequeño número de cocos y el **Prontosil** actúa mejor sobre una escasa población microbiana que sobre un gran número de bacterios. Las experiencias de **J. MC INTOCH** y **WHITBY** aportan todavía mayores precisiones sobre estos puntos: sus conclusiones, para evitar detalles, son que los **sulfonamidos son activos sobre organismos altamente virulentos y esto en relación directa con la fase logarítmica de su multiplicación; son inactivos sobre organismos avirulentos o de escasa virulencia.**

Los **TREFOUEL**, **NITTI** y **BOVET**, como va lo dijimos, sustentan la hipótesis del desdoblamiento de la molécula de **Prontosil** con la consiguiente formación de *paraaminobencenosulfonamida* y asignan a esta última la acción quimioterapéutica. A base de esta hipótesis, **COLEBROOK** comprueba que la **sulfanilamida** (**Prontosil album**) posee acción *in vitro* y que una dilución de la misma al 1/10.000, agregada a un caldo de cultivo (caldo de carne, indicación de **WRIGHT**), ejerce un efecto inhibidor durante 2 a 5 días en el desarrollo de 30 a 50 cocos. Importante es señalar que **estos resultados mejoran cuando en la experiencia in vitro se agrega suero sanguíneo, leucocitos o sangre total**, es decir, cuando se aproximan los medios, con la adición de estos factores, hacia la experiencia in vivo. Estos datos servirán más adelante, para formar un juicio sobre el mecanismo de acción de estos compuestos.

La teoría de la acción del **Prontosil** a través del desdoblamiento en *sulfanilamida* no puede, sin embargo, ser aceptada sin antes formular algunas reservas; como bien lo hace notar **DOMAGK** y la escuela alemana, el *4-bencilaminobenzol-sulfonamido* es un preparado de buena eficacia y que, sin embargo, puede ser recuperado en la orina del animal tal cual

fué administrado, sin presentar ninguna alteración de su molécula y, por consiguiente, sin dar lugar a la formación de la *sulfanilamida*. Por lo demás, a nadie puede escapar que si tal hipótesis fuera totalmente exacta, el **Prontosil** en ningún caso podría ser más activo que la *sulfanilamida* mol por mol, sino que, por el contrario, teniendo la *sulfanilamida* un más bajo peso molecular que el **Prontosil**, en igualdad de peso debería necesariamente ser más potente aquella que éste. Esto en la práctica no sucede y en el mejor de los casos hay que aceptar que la *sulfanilamida* sólo es tan activa como el **Prontosil**, g. por g. En general, como **KOLMER** lo señala, tanto el **Prontosil** como el **Prontosil soluble** son algo más efectivos que la *sulfanilamida*.

En síntesis, el punto en debate no está ampliamente esclarecido, aun cuando la opinión general tiende a admitir una acción antimicrobiana de este grupo de medicamentos a través de la formación de *sulfanilamida*.

Hasta aquí nos hemos referido solamente a la circunstancia de que estos cuerpos ejercen una acción bacteriostática frente a la infección *estreptocócica*. Debe quedar firmemente establecido por primera vez en la historia de la quimioterapia que el **Prontosil** y los **sulfonamidos en general, a dosis apropiadas, son capaces de proteger la laucha contra 10.000 dosis letales de Estreptococo beta-hemolítico**. Los animales no quedan inmunes y pueden ser reinfectados. El *Estreptococo hemolítico* pertenece al grupo A de **LANDSFIELD**, que comprende la mayoría de los *Estreptococos infectantes del hombre*. El grupo C, como el grupo A, es también muy susceptible a la acción de la droga. Con los grupos B, E y G se obtienen resultados variables. El grupo D es francamente resistente.

Estafilococo.—Los resultados obtenidos sobre el *estafilococo* son menos espectaculares. **DOMAGK** demostró que estos compuestos ejercen alguna acción sobre la infección experimental *estafilocócica*, y recuérdese que el primer enfermo tratado con estos cuerpos fué un niño que presentaba una septicemia a *estafilococo* y que curó con **Prontosil**. A pesar de todo, estos resultados, como decíamos, no son ni con mucho los que se obtienen frente a algunas cepas de *estreptococo*. **DOMAGK**, en 1937, examina los resultados obtenidos con otros cuerpos (*Uliron*) y declara que este nuevo preparado es más efectivo. En el momento actual, los derivados *tiazólicos*, *sulfatiazol* y *sulfametiltiazol* y la *sulfadiazina*, especialmente esta última, tienden a reemplazar los cuerpos originales en el tratamiento de este tipo de infecciones.

Neumococo.—También se observa con estos medicamentos una cierta acción sobre la infección *neumocócica*. **DOMAGK** obtiene resultados positivos frente a la infección de tipo I y II en lauchas, resultados confirmados por **HOERLEIN**, pero que han sido superados grandemente con la *sulfapiridina*.

Clostridium Welchii.—**DOMAGK** observó que la *sulfanilamida* y el *Uliron* eran eficaces en el tratamiento de la laucha y de los cuyes inoculados con *Clostridium Welchii*. A su vez, **LONG** y **BLISS** comprobaron que la *sulfanilamida* y la *sulfapiridina* eran altamente eficaces en este tipo de infección experimental. El porcentaje de supervivencia de estos animales oscila entre el 30 y el 44% para los autores citados. Los primeros ensayos en el hombre fueron realmente impresionantes y demostraron sin lugar a dudas que la *sulfanilamida*, lo mismo que la *sueroterapia*, eran agentes importantísimos contra esta peligrosa infección.

Actividad apreciable ha demostrado también el medicamento frente a la infección con *Micrococcus melitensis*, **FRIEDLAENDER**, **Gonococo** y **Meningococo**.

La eliminación de estas sustancias por la orina tiene un interés antibacteriano extraordinario. Son muchos los gérmenes que en infecciones generalizadas no son influenciados por la droga, pero que pueden llegar a serlo cuando la infección se localiza en las vías urinarias. Esto se debe a la alta concentración que alcanza el medicamento en la orina y a que la orina constituye un medio de cultivo bastante pobre para el microbio. Así ha podido observarse ya desde los primeros ensayos que la droga era eficaz en el tratamiento de la infección colibacilar, lo mismo que en la infección por *Proteus*, *Streptococo hemolítico* y *Estafilococo* de esta localización. Sin embargo, sobre el *Streptococo fecalis* carece de influencia.

MECANISMO DE ACCION DE LOS SULFONAMIDOS.—Este aspecto de la cuestión ha merecido amplios debates, no sólo por la curiosidad científica que lógicamente debió suscitar el notable efecto terapéutico de estos medicamentos sobre una gran variedad de gérmenes, sino que también porque se previó que daría la oportunidad para dilucidar el mecanismo de toda la quimioterapia, que hasta ese momento aparecía rodeada de grandes imprecisiones. Para aquel que haya revisado los capítulos precedentes, tal situación será del todo notoria. MC INTOCH y WHITBY han resumido las teorías que pretenden esclarecer el mecanismo de acción en cuatro puntos:

- 1.—Acción específica o inespecífica sobre las defensas del organismo infectado.
- 2.—Acción de neutralización de las toxinas y productos bacterianos.
- 3.—Acción directa sobre el germen, sea como simple germicida o interfiriendo sobre su poder invasivo y su capacidad de rápida multiplicación.
- 4.—Por combinación de varios de estos factores.

Es indudable que a primera vista puede pensarse que estos medicamentos ejercen sus efectos útiles por exaltación de los mecanismos de defensa del animal infectado. La primitiva ineficacia *in vitro* del Prontosil, los mejores resultados que se obtienen cuando *in vitro* se agregan leucocitos o sangre total, son hechos que lógicamente hacen pensar en la intervención de estos factores. Sin embargo, como ya también lo anotamos, el animal que cura bajo la acción de la droga no permanece refractario y puede ser utilizado en nuevas experiencias. A mayor abundamiento, señalamos que LOCKWOOD y sus colaboradores han hecho una serie de titulaciones de las estreptolisinas en pacientes tratados con sulfonamidos. Estos anticuerpos eran especialmente aptos a este tipo de investigación porque se conocían sus modificaciones en los casos de infecciones no tratadas. Para resumir diremos solamente que las tasas de estreptolisinas de los pacientes tratados con sulfonamidos y las de los no tratados fueron similares y que no hay indicio alguno de que los sulfonamidos tengan influencia en la producción de anticuerpos.

También es muy dudoso que estos medicamentos puedan inactivar o exotoxinas. Probablemente puedan prevenir la formación de toxinas, como lo sugieren OSGOOD y POWELL, pero no neutralizar una toxina ya formada. Se trataría, en consecuencia, de una acción indirecta y seguramente de un mecanismo totalmente diverso.

Lo que queda en pie hasta el momento es que la eficacia terapéutica de los sulfonamidos estriba en su propiedad de inhibir el crecimiento de microorganismos, tanto *in vitro* como *in vivo*, interfiriendo en su actividad proliferativa, a consecuencia, probablemente, de una acción metabólica y enzimática. Esto tiene como consecuencia, según lo anota KOLMER, una reducción de la capacidad invasora del germen *in vivo*, lo que facili-

taría la entrada en juego de la fagocitosis por los leucocitos y las células del sistema retículo-endotelial y quizás también una destrucción directa por las bacteriolisinas naturales o adquiridas y por los cuerpos de la inmunidad inespecífica, como leucinas y plaquinas de la sangre. En otras palabras, la inhibición del desarrollo y multiplicación del germen (bacteriostasia) resulta ser el efecto primario y más importante de los sulfonamidos; la fagocitosis, su efecto secundario y condicionador.

Falta todavía explicar el cómo y el por qué de este efecto bacteriostático. Muy interesantes son las opiniones emitidas por MELLON, A. LOCHE y otros sobre la naturaleza antienzimática de los sulfonamidos. Hay hechos que indican que ciertos líquidos del organismo (sangre, líquido cefalorraquídeo y orina) refuerzan su acción antiséptica natural por la adición de estos cuerpos químicos, al mismo tiempo que la actividad del medicamento se refuerza a su vez en estos medios. Estos mutuos refuerzos, conocidos con el nombre de potencialización, pueden ser puestos más claramente en evidencia todavía cuando se dan simultáneamente sulfonamidos y sueros específicos. Naturalmente que esto no resuelve aún cuál de los efectos es primario, ni tampoco da la clave sobre la existencia de una interferencia con una o más funciones bioquímicas de los gérmenes en cuestión. La conclusión de los autores, sin embargo, es que el grupo amina de los sulfonamidos, cuando se oxida incompletamente, se hace tóxico para la catalasa, lo que da como resultado una acumulación en los cuerpos bacterianos de peróxido de hidrógeno que muchos organismos patógenos producen en gran cantidad. Además de la catalasa necesaria para oxidaciones intermedias, otros enzimas son desfavorablemente afectados por la oxidación que ejercen los compuestos del grupo sulfonamido; por lo menos se pueden citar la peroxidasa y ciertas dehidrogenasas, que intervienen en la nutrición de las bacterias, afectándola seriamente y determinando, como efecto último, la bacteriostasis.

Concuerda con esto el hallazgo de LOCKWOOD: la adición de peptonas al suero reduce la capacidad de los sulfonamidos de retardar el crecimiento de los *Streptococos*. Por este y otros motivos concluye el autor que la droga interfiere sobre la capacidad del *Streptococo hemolítico virulento* para emplear estas proteínas como alimentos de los cuales obtiene nitrógeno.

Es también una observación banal de los efectos ejercidos por estos mismos cuerpos la modificación producida sobre la estructura antigénica de los microorganismos, a tal punto que en el caso del neumococo, se hace sumamente difícil después de horas o días de acción de la droga, llevar a cabo la tipificación segura del germen. No cabe ninguna duda que estas alteraciones físico-químicas de las estructuras del *Neumococo* y del *Streptococo* deben tener una influencia decisiva en la capacidad invasiva y en la virulencia de los bacterios.

Así las cosas, todo parece dar su aprobación a la hipótesis general de FIDDES, emitida hace algún tiempo y que dice que los desinfectantes actúan interfiriendo de un modo o de otro en el aprovechamiento de sustancias esenciales al crecimiento del microorganismo.

D. T. WOODS, en trabajos recientes, ha podido demostrar que los extractos de levadura contienen una sustancia que suprime la acción indirecta de los sulfonamidos en el crecimiento del *Streptococo hemolítico*, cada de los sulfonamidos en el crecimiento del *Streptococo* posee un alto poder neutralizante (antagonizante), de inhibición de los sulfonamidos y que, por último, hay fuertes argumentos para sostener que el factor activo de la levadura sea el ácido para-aminobenzoico.

F. R. SELBIE procedió a experimentar con esta sustancia (ácido para-aminobenzoico) en la forma siguiente: se inoculan lauchas cada una con

una dosis de 500.000 *Streptococos hemolíticos*, suficiente para matar todas las lauchas no tratadas con sulfanilamida. Las drogas se dan por el esófago: el ácido para-aminobenzoico en solución sódica al 10%, la sulfanilamida en suspensión al 10%.

EXPERIENCIAS DE SELBIE

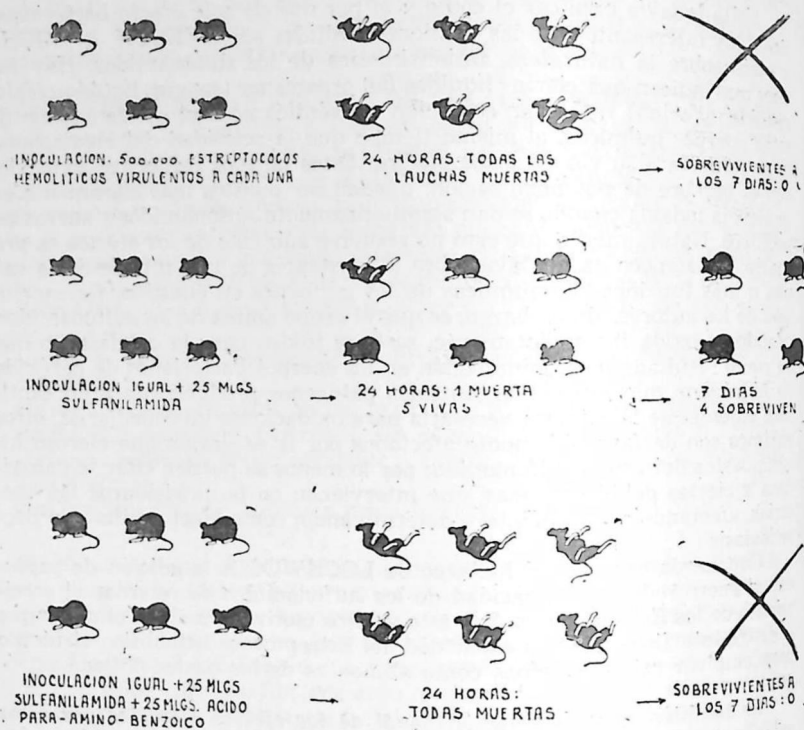


FIGURA N.º 80

Efecto inhibitor del ácido para-aminobenzoico sobre la acción terapéutica de la sulfanilamida.

| Dosis droga en mg. | | N.º lauchas | N.º lauchas muertas en los días | | | | N.º sobrevivientes a los 7 días |
|--------------------|--------------------------|-------------|---------------------------------|---|---|---|---------------------------------|
| Sulfanilamida | Acido para-aminobenzoico | | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| — | — | 6 | 6 | — | — | — | 0 |
| 25 | — | 6 | 1 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| 25 | 25 | 6 | 6 | — | — | — | 0 |
| 25 | 5 | 6 | 1 | 3 | 0 | 0 | 2 |
| 25 | 2,5 | 6 | 2 | 3 | 0 | 0 | 1 |

Con respecto a la toxicidad del ácido para-aminobenzoico para las lauchas se efectuaron experiencias que demostraron que 100 mg. de la sustancia no tenían efecto sobre la supervivencia de los animales y que era necesario dar dosis tan altas como de 200 a 300 mg. para alcanzar el efecto letal.

El producto M. y B. 693 tiene un poder inhibitor 5 veces mayor que la sulfanilamida. También el ácido para-aminobenzoico invierte este poder siempre que se administre el ácido para-aminobenzoico en cantidades 5 veces superiores.

Como conclusión puede decirse que el mecanismo de acción de los sulfonamidos se ejerce interfiriendo en el metabolismo de los gérmenes y bloqueando especialmente algunos elementos indispensables a la vida de los mismos, entre los cuales, por el momento señalamos el ácido para-aminobenzoico.

ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION.—Una dosis simple de sulfonamida administrada por la vía oral es totalmente absorbida en un plazo de 3 a 4 horas; tal absorción puede acelerarse si se administran formas solubles de estos medicamentos o se recurre a la vía parenteral.

Una vez absorbida la droga, circula y difunde por todos los tejidos del organismo de un modo semejante al con que lo hace la urea. Se la encuentra en la saliva, en el jugo pancreático, bilis, exudados y transudados. Su concentración en estos líquidos es muy ligeramente inferior a la concentración en la sangre, en que en condiciones apropiadas oscila entre 5 y 20 mg.%. Naturalmente que la seguridad de obtener una alta concentración en cualquier órgano o tejido de la economía, depende primordialmente del tenor de sulfonamida circulante en la sangre y secundariamente de las condiciones vasculares locales. Indispensable es una suficiente irrigación sanguínea de las zonas afectadas.

El líquido céfalo-raquídeo también se impregna de la droga, aunque en este caso se observan notables variaciones según el preparado que se use. Así, por ejemplo, el sulfatiazol ha demostrado una menor capacidad que los otros medicamentos para atravesar las meninges y alcanzar una concentración suficiente en el líquido céfalo-raquídeo.

Por último, los sulfonamidos difunden a la leche, en la mujer en lactancia, y a la circulación fetal, en el embarazo.

Una parte de la droga circulante es conjugada en el hígado, dando lugar a la aparición de formas acetiladas. La acetilación se hace en posición para y los nuevos cuerpos acetilsulfanilamida, acetilsulfapiridina, etc., son a la vez que no tóxicos, inactivos desde el punto de vista terapéutico. El porcentaje de droga acetilada en un momento dado es sumamente variable; depende primordialmente de la capacidad de la célula hepática para hacer la conjugación, esto es, del grado de suficiencia o insuficiencia hepática, y de la droga empleada. Para la sulfapiridina, la acetilación es de 60% más o menos. La sulfadiazina representa en este sentido un progreso, porque se manifiesta resistente a la acetilación, según datos de FINDLAND. Con este nuevo producto, las cantidades recuperadas de las formas libre y acetilada representan aproximadamente el 95% y el 5% respectivamente.

El nivel de sulfonamidos en circulación en su forma libre o activa es variable y en gran parte dependen de él los resultados que se alcanzan. LOCKWOOD demostró que concentraciones de sulfanilamida de 10 mg. por 100 cc. de sangre total impedían la multiplicación de *Streptococos virulentos* en el tubo de ensaye. El nivel óptimo, en casos graves, debe oscilar, para este autor, entre 5 y 10 mg.%. Aunque no existe un paralelismo estricto entre la tasa de droga circulante y los resultados terapéuticos alcanzados, como se verá más adelante (ver tratamiento de la neumonía),

es indudable que no pocos fracasos son debidos a una insuficiente absorción y luego a una baja concentración de la droga en la sangre.

La eliminación, tanto de las formas libres como acetiladas de los sulfonamidos, se hace por la orina. Casi la totalidad de la droga administrada (93 a 98%), puede recuperarse en esta vía de eliminación. El mecanismo de eliminación renal es igual que para la urea, con la sola diferencia que la reabsorción tubular se hace en un mayor grado. Este hecho tiene una doble importancia: desde luego, las fuertes concentraciones que alcanzan los sulfonamidos en la orina permiten ejercer influencias antibacterianas sobre gérmenes que, infectando las vías urinarias, son resistentes a concentraciones menores del medicamento. Se calcula que con una administración de 2 g. por día de cualquiera de estos medicamentos, las concentraciones de la forma libre en la orina alcanzan a 100 mg.% de orina y de la forma conjugada a 90 mg. Al mismo tiempo es necesario hacer notar que tan altas concentraciones pueden dar lugar a la precipitación de cristales de estas sustancias, con los consiguientes fenómenos de irritación mecánica. El fenómeno se observa con alguna frecuencia en la práctica en la terapia con sulfapiridina y sulfatiazol.

La eliminación se hace bastante rápidamente; en un promedio de 4 horas las tasas circulantes descienden, justamente debido a la eliminación renal. La repetición de la dosis a intervalos medios de 4 horas permite establecer un equilibrio entre ingestión y eliminación y de este modo, una concentración constante en la sangre y tejidos. Dentro de las 24 a 48 horas que siguen a la última dosis, la eliminación queda prácticamente terminada. En casos de insuficiencia renal, la eliminación está retardada. Se produce una retención extraordinaria del medicamento, que es proporcional al grado de la insuficiencia. En tales casos basta con la administración de dosis menores para obtener resultados satisfactorios.

CIRCUNSTANCIAS FAVORABLES Y DESFAVORABLES A LA ACCION DE LOS SULFONAMIDOS.—Los más favorables resultados de la terapia con estos medicamentos se producen (aparte de los factores ya señalados, como son la naturaleza del germen, su virulencia, la concentración del medicamento en la sangre, etc.) en infecciones de rápido desarrollo, con escasa destrucción tisular. Las septicemias, celulitis, linfangitis, erisipelas y flegmones que no se colectan y que tienden a invadir los tejidos sanos, ofrecen las más aptas condiciones para obtener resultados espectaculares. La sangre rápidamente se esteriliza y la infección se detiene.

Este hecho, que aun puede observarse en un mismo enfermo, contrasta con lo que sucede con los procesos supurados colectados, que son refractarios a la acción del medicamento, no pudiendo entonces el tratamiento ser otro que el drenaje quirúrgico. La asociación de gérmenes, con participación de algunos tipos no influenciados por los sulfonamidos, representa una circunstancia desfavorable a la acción del medicamento. Este fenómeno, observado en la Clínica, calza exactamente con algunos hechos experimentales que ya anotamos al hablar del mecanismo de acción de estos preparados. Ya vimos que agregando proteínas de suero y, para precisar más, ácido para-aminobenzoico, podía inhibirse la acción antibacteriana de los medicamentos. La supuración representa en este caso una defensa in vivo del mismo tipo. El germen dispone de abundantes elementos nutritivos para continuar su desarrollo, pese a la presencia del agente quimioterápico.

En resumen, la eficacia de esta terapia está también en relación con el tipo de la lesión: sobre las colecciones purulentas carece de efecto directo, pero tiene, sin embargo, indicación, ya que protege los tejidos sanos veci-

nos e impide la propagación de la infección. El tratamiento debe ser médico-quirúrgico para tales casos.

TOXICIDAD GENERAL Y COMPARADA DE LOS SULFONAMIDOS.—La dosis letal mínima de sulfanilamida para la rata por vía oral fluctúa alrededor de 4 g. por k. En el caso de la sulfapiridina, las dosis son sentido menos tóxica. Estos datos no sirven, sin embargo, como información, porque los animales inferiores toleran mejor que el hombre el medicamento y en este último la mayoría de los accidentes son más bien actos a propósito de las arsénaminas.

Los accidentes que en el hombre tienen lugar por la administración de estas drogas están resumidos en el cuadro siguiente:

Cuadro comparativo de la toxicidad de los sulfonamidos

| Manifestación tóxica | Sulfanilamida | Sulfapiridina | Sulfatiazol |
|--|---|---------------|----------------------|
| Náuseas y vómitos | + + + precoz | + + + + | + |
| Vértigo | + + + | + + | rara |
| Psicosis | 0,6% | 0,3% | no se ha visto |
| Neuritis | muy rara | no | no |
| Cianosis | + + + + | + + | muy rara |
| Acidosis | 19% | no | no |
| Fiebre | 10%: 5°—9° día (puede ser 1° a 30° día). | 4% | 10% 5°—9° día |
| Rash | 1,9%: 5°—9° día | 2% | 5% |
| Hepatitis | 0,6% | no | no |
| Leucopenia, granulocitopenia, Agranulocitosis | 0,3% precoz o tardía 0,1% 17°—25° día | 0,6% | 1,6% |
| Anemia hemolítica ligera ... | 3% | rara | no ? |
| Anemia aguda | 1,8% 1°—5° día | 0,6% | no |
| Hematuria | no | 8% | 2,5% |
| Anuria | no | 0,3% | 0,7% |
| Inyección de las escleras y conjuntivas | no | no | 4% coincide con rash |

1. **Anorexia.**—Es una manifestación muy constante en el curso del tratamiento; carece de gravedad. Se presenta aun con la administración parenteral.

2. **Náuseas y vómitos.**—Su frecuencia es variable según el medicamento empleado. Generalmente son precoces; aparecen en los primeros días, to comenzar la cura. La sulfapiridina es seguramente la droga que los produce con una más alta frecuencia; menos frecuentes son en el empleo de la sulfanilamida y del sulfatiazol. Para el último sólo en un 18 a 20% de los casos.

El mecanismo de producción de náuseas y de vómitos es para algunos la acidosis producida por la pérdida de iones potasio y sodio, la cual es bastante marcada en el caso del empleo de la sulfapiridina. Se aconseja acompañar la cura con abundante administración de bicarbonato, para contrarrestar tal efecto. Por lo demás, el vómito puede ser también de origen central o reflejo, sin intervención del mecanismo de acidosis. En el caso de la sulfapiridina, ambos mecanismos pueden entrar en juego, no siendo raro observar que el cambio de la vía no logre la supresión del accidente. Para mejorar la tolerancia se aconseja la asociación con ácido nicotínico, vitamina C, Luminal o bromuro de sodio en dosis sedantes.

3. **Síntomas generales.**—También es casi de regla observar que los enfermos se quejen de depresión, abatimiento, desorientación y aún vértigos durante la cura. Es por esto que en los enfermos ambulatorios se aconseja que eviten los trabajos mentales de responsabilidad, y que no conduzcan vehículos (automóviles, etc.). Debe proscribirse terminantemente el empleo del alcohol, porque tales manifestaciones se acentúan bajo su influencia.

Una más acentuada perturbación cerebral, de un grado que pudiéramos calificar de verdadera psicosis, es un hecho absolutamente excepcional: ha sido señalada en el 0,6% con el empleo de la sulfanilamida, es menos frecuente con la sulfapiridina y no se ha registrado para el sulfatiazol.

4. **Neuritis.**—Accidente sumamente raro. Ha sido observado en la forma de una neuritis periférica, como también de una neuritis óptica. Estos casos se presentan exclusivamente con sulfanilamida y con Uliron. FISCHER describe dos casos de encefalomiелitis (uno fatal) por el mismo medicamento.

5. **Cianosis.**—Un grado variable de cianosis es común de observar con el empleo de la sulfanilamida. El accidente carece de gravedad y es debido a la formación de sulfahemoglobina. En la práctica se observa muy rara vez con la sulfapiridina y es más raro aun con el sulfatiazol. La prevención del accidente debe hacerse contraindicando el empleo de sulfatos (purgantes, especialmente sulfato de magnesio). El tratamiento, si es que hubiere necesidad de hacerlo en casos muy intensos, consiste en el empleo de soluciones de azul de metileno.

WENDEL dice que la inyección intravenosa de una solución acuosa al 1% de azul de metileno en cantidades de 0,1 a 0,2 cc. por k. de peso corporal convierte en hemoglobina toda la metahemoglobina que se halle en la sangre en 45 minutos, aun cuando el pigmento anormal se presente en cantidades que alcancen el 40% de la Hb total de la sangre. El efecto dura 12 horas o más y puede prolongarse mediante la administración oral del colorante en dosis de 0,5 a 1,0 g. diarios para el adulto. Este colorante no aumenta la toxicidad de la sulfanilamida. WENDEL cree que la mayoría de las cianosis que se observan con el uso de la sulfanilamida se deben a la metahemoglobina, puesto que él ha podido en cada caso demostrar la presencia del pigmento y no pudo encontrar cantidades significativas de un producto conjugado de la sulfanilamida que otros habían dado a conocer con anterioridad.

Los resultados que se obtienen son inmediatos. La explicación más admisible sobre este efecto es la de que el azul de metileno tiene dos acciones opuestas sobre la hemoglobina: a altas concentraciones convierte el hierro ferroso de la hemoglobina reducida en la forma férrica y así se produce la metahemoglobina; a bajas concentraciones, en cambio, es capaz, in vivo, de apresurar la regresión de la metahemoglobina hacia una forma capaz de fijar O₂.

6. **Fiebre.**—La fiebre de droga, que generalmente es moderada, puede ocasionalmente llegar a una hipertermia; se produce lo más frecuentemente entre el 5º y el 9º día del tratamiento, aunque puede observársela más precozmente y, también retardada, hasta el 30º día. El caso más corriente es el del enfermo que, habiendo alcanzado la desfervescencia térmica por la acción curativa del medicamento, hace una nueva elevación febril, esta vez más moderada, en el período de tiempo ya señalado. Las dificultades de diagnóstico pueden ser ciertamente grandes cuando en las condiciones del enfermo subsisten todavía síntomas de infección. En el caso de fiebre de la droga, la supresión del medicamento acarrea la desaparición de la reacción febril en 12 a 24 horas. Se la considera como una manifestación de hipersensibilidad análoga a la enfermedad sérica. La producen con

la mayor frecuencia el sulfatiazol (12%), la sulfanilamida (10%) y con menos frecuencia la sulfapiridina (4%). Carece de importancia; pero si acepta el mecanismo alérgico de su producción, la continuación de la cura puede traducirse en la aparición de otros síntomas del mismo orden.

7. **Rash cutáneo.**—Se asocia habitualmente a la fiebre de la droga. Puede adquirir diversos caracteres. El más frecuente para nosotros es el de una erupción maculosa o papulosa, con elementos del tamaño de una moneda pequeña o grande, dolorosos, distribuidos preferentemente en las extremidades, cara anterior del antebrazo, muslo, piernas y cara. Excepcionalmente puede ser un rash morbiliforme, escarlatiniforme o petequial. La erupción palidece hasta desaparecer, con la supresión de la droga, en el plazo de 48 horas. La época de aparición es también, como para el caso de la fiebre, entre el 5º y el 10º día. El medicamento que lo produce con mayor frecuencia es el sulfatiazol (12 a 15%), menos frecuente es con la sulfapiridina (2%) y menos todavía con la sulfanilamida. La literatura registra unos pocos casos de dermatitis exfoliativa.

Con el empleo del sulfatiazol se produce una inyección conjuntival concomitante al rash cutáneo.

8. **Hepatitis.**—Complicación muy rara, observada exclusivamente con la sulfanilamida (0,6%).

9. **Leucopenia, neutropenia, agranulocitosis.**—Pequeñas y transitorias leucopenias o neutropenias, sin llegar a la agranulocitosis, pueden ser observadas con relativa frecuencia en los individuos que se encuentran en tratamientos prolongados con sulfonamidos. Se producen entre el 7º y el 20º día del tratamiento. No obligan a la interrupción de la Terapéutica, aunque sí a una vigilancia estrecha del enfermo por el temor de la agranulocitosis que es un accidente grave por su elevada mortalidad. La agranulocitosis se observa tardíamente, a diferencia de las transitorias leucopenias. La frecuencia de este accidente oscila alrededor del 1% para cualquiera de los medicamentos. Las leucopenias y neutropenias causadas por la enfermedad infecciosa misma no contraindican el empleo de los sulfonamidos.

10. **Anemia.**—La anemia hemolítica causada por los sulfonamidos ha sido descrita desde el comienzo de su empleo. Parece ser más frecuente en niños y se presenta precozmente, entre las 24 y 72 horas de la iniciación del tratamiento, precedida por náuseas, vértigos, fiebre, que expresan la hipersensibilidad al preparado. El diagnóstico de este cuadro hematológico obliga a la interrupción inmediata del tratamiento.

11. **Hematuria.**—En teoría puede producirse con cualquiera de estos preparados cuando la concentración del medicamento en la orina se eleva extraordinariamente y se produce la precipitación de cristales de la forma conjugada; pero en la práctica sólo ha sido observada con la sulfapiridina y con el sulfatiazol. Los signos microscópicos de irritación renal pueden, en algunos casos, acompañarse de síntomas clínicos de cólicos renales. De los dos medicamentos que la producen, con mayor frecuencia lo hace la sulfapiridina que el sulfatiazol.

La anuria es una complicación muy seria del mismo fenómeno; afortunadamente es poco frecuente.

12. Como hechos excepcionales se registran en la literatura púrpuras trombopénicas e inhibiciones de la espermatogénesis con azoospermia definitiva o transitoria.

En resumen podemos decir que si la droga da lugar con bastante frecuencia a varias manifestaciones de las descritas, en su gran mayoría son simples incidentes dentro de la cura y carecen de significación y de gravedad. Si se descartan todos estos pequeños accidentes y se toman en cuenta solamente aquellos que pueden tener una repercusión fatal en el

organismo (agranulocitosis, anemia hemolítica grave, encefalomiélitis), resulta que el peligro que la sulfonamidoterapia representa es notablemente bajo.

CONDUCTA DEL MEDICO ANTE LAS MANIFESTACIONES TOXICAS.—Aparte de los tratamientos y procedimientos que pueden emplearse para combatir las diferentes manifestaciones tóxicas, la apreciación de la importancia de cada uno de ellos debe ser diferente. En conjunto, es indudable que estos medicamentos producen un alto porcentaje de manifestaciones de orden tóxico, pero que la gran mayoría carece absolutamente de gravedad. Hay que temer solamente la agranulocitosis, la ictericia tóxica, la encefalomiélitis, la anemia hemolítica grave, los púrpuras y hematurias muy pronunciadas. Para los demás, se impone una observación cuidadosa, especialmente en lo que se refiere a la fiebre de la droga, a la anemia hemolítica ligera y a las neutropenias transitorias, que pueden presagiar cuadros más graves. Cuando se procede con conocimiento de causa, la mortalidad general por el empleo de estos medicamentos es relativamente baja y en ningún caso justifica la abstención o la timidez en su dosificación, máxime si por otro lado existen indicaciones perentorias.

Resumimos la conducta del médico en la forma siguiente.

| Manifestaciones | Significado |
|--|---|
| Vértigos, depresión, desorientación | Requiere precauciones en el tratamiento ambulatorio. |
| Anorexia y náuseas | Rara vez requiere la interrupción del tratamiento. |
| Vómitos, acidosis... .. | Se previenen usualmente con la administración de alcalinos, pueden requerir la administración parenteral. |
| Cianosis | De escaso significado clínico |
| Fiebre de la droga | Puede ser el anunciador de una agranulocitosis. Suspender el tratamiento. |
| Dermatitis | Lo mejor es interrumpir [transitoriamente el tratamiento, si no se le requiere urgentemente. |
| Anemia hemolítica leve | No es peligrosa; vigilancia cuidadosa; el tratamiento puede ser continuado. |
| Anemia hemolítica grave | Peligrosa; suspender el tratamiento o continuar con transfusiones. |
| Neutropenia transitoria... .. | El tratamiento puede ser continuado con vigilancia cuidadosa. |
| Agranulocitosis | Muy grave. Suspender el tratamiento. |
| Hepatitis tóxica | Suspender el tratamiento. |
| Hematuria y litiasis renal (1) .. | Suspender o disminuir el tratamiento. Dosificación cuidadosa en casos de nefritis. |
| Porfirinuria.. | Dosificación cuidadosa |
| Neuritis periférica (2) | Suspender el tratamiento. |
| Inhibición de la espermatogénesis | No tiene importancia. |

(1) Se presenta especialmente con el empleo de la Sulfapiridina y sulfanildimetilsulfanilamida.

(2) Se presente especialmente con el empleo de sulfanildimetilsulfanilamida.

SULFANILAMIDA.

Preparados. La F. Ch. III, provee:
Sulfanilamida (p-anilín-sulfonamida. Fenilnamino-sulfonamida). Polvo blanco, cristalino, inodoro, de sabor débilmente amargo, soluble en aproximadamente 200 partes de agua, algo más soluble en alcohol y fácilmente soluble en estos disolventes calientes y en acetona; es poco soluble en éter y menos en cloroformo. D. M. S.: 1. g.; D. M. D.: 3 g.
 Los productos comerciales son: **Aseptil** (Sanitas), **Sulamid** (Dropa), **Prontalbina** (Bayer), **Septamina**, **Lysococcine**, **Streptocide** y **Sulfanilamida** fabricada por Abbott, Squibb, Parke Davis, Calco, Lederle, Lilly. Se presenta en tabletas de 0.5 g.
Prontosil rubrum (Bayer), **Rubiazol**. Es un polvo rojo, prácticamente insoluble. Se presenta en comprimidos de 0,5 g.
Prontosil soluble (Bayer), **Neoprontosil**, **Aseptil soluble** (Sanitas), **Sulfanilamida soluble** (Abbott). Se presenta en solución al 5%, en ampollitas de 5 cc., conteniendo 0.25 g. de la sal.

Aun cuando no aceptamos que los dos últimos preparados actúan exclusivamente por liberación de sulfanilamida, por las razones que ya expusimos anteriormente, desde el punto de vista terapéutico los tres tipos de preparados deben considerarse como similares.

INDICACIONES.—Como ya lo hemos establecido, su indicación original deriva de su acción específica sobre las infecciones a *Estreptococo beta-hemolítico* (comprendiendo el grupo A de LANDSFIELD), cuyas formas clínicas son: fiebre puerperal, erisipela, septicemia a *Estreptococo hemolítico*, angina estreptocócica, infecciones quirúrgicas a *estreptococo* y en las complicaciones de las mismas, es decir, la meningitis, la artritis y la peritonitis de la misma etiología. Además está indicado en infecciones causadas por el meningococo y el *Clostridium weichii* (gangrena gaseosa). En cuanto a las infecciones por virus, dos de ellas constituyen indicación para su empleo; son el virus del linfogranuloma venéreo y el del tracoma. Está indicado, por último, en el chanero blanco, por su acción sobre el bacilo de DUCREY.

En las infecciones urinarias, como consecuencia de la alta concentración que la sulfanilamida libre alcanza en la orina, hay indicación de empleo en las infecciones por bacilo coli y proteus.

No actúa, y está contraindicada por existir otras drogas de mayor eficacia, en las infecciones a gonococo, neumococo, estreptococo viridans (que pertenece al grupo oral y no al enterococo), y otras más que sería inoficioso enumerar.

TOXICIDAD.—Ningún enfermo debe ser sometido a tratamiento con sulfanilamida sin quedar bajo vigilancia estrecha de parte del médico. Aparte de las nociones generales que ya anotamos en el párrafo precedente, sobre los fenómenos tóxicos que pueden presentarse durante la cura, subrayamos ahora para estos cuerpos solamente los siguientes hechos: muchos pacientes que reciben sulfanilamida presentan una cianosis que comienza en los labios, en las uñas y que después puede extenderse a todo el cuerpo. No representa un contratiempo serio y frente a una infección grave debe continuarse el tratamiento. Las complicaciones peligrosas de la sulfanilamidoterapia son la anemia hemolítica, la ictericia y la agranulocitosis, pudiendo ocurrir alguna de éstas con dosis bastante bajas. También puede presentarse fiebre, acompañada o no de rash cutáneo; pero esto de regla sucede después de varios días de tratamiento. Muy importante y característico de señalar para estos preparados es la producción de acidosis y la necesidad de emplear simultáneamente el bicarbonato de sodio, en iguales dosis que el medicamento. Existen contraindicaciones para el empleo del sulfato de magnesio durante la cura con sulfanilamida, debido a que facilita la producción de sulfahemoglobina.

MODO DE ADMINISTRACION Y DOSIS.—La sulfanilamida se absorbe fácilmente por la vía bucal. Es la forma más cómoda y en la mayo-

ría de los casos la más eficiente para obtener un nivel constante y elevado de sulfanilamida en circulación. La renovación de la dosis cada 4 horas lle- timo en la sangre, se aconseja iniciar la cura con una primera dosis mayor que las siguientes (en casos de gran urgencia, esta primera dosis se dará por vía intramuscular). Cada dosis será administrada en combinación con cantidades iguales de bicarbonato de sodio, para prevenir la acidosis.

La vía intramuscular es vía de excepción, indicada solamente en los casos de intolerancia digestiva (estado nauseoso, vómitos), de estados estu- porosos y coma y de lactantes. La inyección intravenosa se contraindica para la sulfanilamida, porque es peligrosa e innecesaria.

El medicamento a emplear por la vía parenteral puede ser el Pronto- sil soluble o la sulfanilamida misma, cuyas soluciones se preparan en la forma siguiente: a 100 cc. de solución isotónica de NaCl esterilizada por ebullición, se agrega 1 g. de sulfanilamida cuando el vehículo ha dejado de hervir; se inyecta esta solución a la temperatura del cuerpo y con la técnica corriente de la hipodermoclisis, en cantidades de 500 a 600 cc. en la primera dosis y repetir cada 8 horas 300 a 400 cc. en las primeras 24 ho- ras, para reducir la dosis en los días siguientes a 200 o 300 cc. cada 8 horas. En los lactantes, la dosis se calcula a base de 100 cc. por 5 k. de peso en 24 horas.

DOSIFICACION DE LAS SULFANILAMIDAS.—1. **Infecciones gra- ves:** a) dosis inicial (oral), 10 cg. por k. de peso; b) dosis siguientes (oral): 10 cg. por k. de peso en las 24 horas, dividida en 6 partes iguales cada 4 ho- ras, día y noche, hasta completar 7 días después de la defervescencia tér- mica.

2) **Infecciones moderadas y leves:** a) dosis diaria 10 cg. por k. de peso dividida en 4 partes a administrar cada 6 horas, día y noche, hasta 5 días después de la defervescencia térmica.

3) Una consideración especial merece la dosificación en los casos de artritis, mastoiditis y osteomielitis por *Estreptococo hemolítico*. La locali- zación en el tejido óseo obliga a continuar las curas por un tiempo más prolongado, no menor de 10 días después de obtenida la curación clínica.

Los niños toleran la droga mejor que los adultos y pueden darse dosis mayores por k. de peso (20 cg. en los casos graves).

En muchas partes se estandariza el tratamiento con sulfanilamida aten- diendo al peso corporal, en la siguiente forma:

1.—Infecciones graves.

| Peso | Primera dosis | Cada 4 horas | Primeras 24 horas | Dosis diaria de mantenimiento |
|---------|---------------|--------------|-------------------|-------------------------------|
| 12 | 2 | 0,3 | 3,5 | 2 |
| 23 | 3,3 | 0,65 | 6,5 | 4 |
| 34 - 45 | 3,9 | 1 | 8,7 | 6 |
| 57 | 4,5 | 1 | 9,4 | 6 |
| 68 | 5,2 | 1,3 | 13 | 8 |

2.—Infecciones moderadas.

| Peso | Dosis cada 4 horas (oral) | Total 24 horas |
|--------|------------------------------|----------------|
| 12 | 0,3 | 1,8 |
| 23 | 0,65 | 4 |
| 4 — 45 | 0,65 | 4 |
| 57 | 1 | 6 |
| 68 | 1 | 6 |

3.—Infecciones leves.

| Peso | Dosis cada 6 horas (oral) | Total 24 horas |
|---------|------------------------------|----------------|
| 12 | 0,16 | 1 |
| 23 | 0,3 | 2 |
| 34 — 45 | 0,3 | 2 |
| 57 | 0,65 | 2,5 |
| 68 | 0,65 | 2,5 |

Dosificación de la sulfanilamida y del Prontosil soluble para administración parenteral:

| Tipo de infección | Solución de sulfanilamida al 1% | | | Prontosil soluble al 5% | | |
|--------------------|---------------------------------|--------------------|---------------|-------------------------|---------------------|---------------|
| | Por k. | En 24 hs por k. | Para 70 k. | Por k. | En 24 hs. por k. | Para 70 k. |
| Muy grave | 2 cc. | 8 cc. | 600 cc. | 0 4 cc. | 1,6 cc. | 120 cc. |
| Mediana gravedad . | 1,2 cc. | 5 cc. | 400 cc. | 0,2 cc. | 1 cc. | 80 cc. |

Empleo local.—Se emplea con éxito la solución de sulfanilamida al 1% (la forma de preparación ha sido descrita anteriormente) en diversos procesos localizados. El Prontosil original tiene aquí una acción directa menos manifiesta que la sulfanilamida y por esto debe preferirse la última. Ha sido ensayada en infecciones de la cavidad pleural (empiema a *Streptococos*), sinusitis y parametritis al mismo germen. También se aconseja en gargarismos en la angina estreptocócica. Este procedimiento naturalmente no puede alcanzar gran eficacia desde el momento que las soluciones no son retenidas en la cavidad infectada. En infecciones oculares de diverso carácter se han empleado ungüentos de sulfanilamida al 5% con resultados mediocres.

Para el empleo local (tocaciones en la garganta, ducha vaginal), se ha recomendado la siguiente fórmula:

| | | |
|------------------|----------------|---------|
| Rp./ | | |
| Sulfanilamida | | 1,5 g. |
| Acetona | | aa. |
| Alcohol de 90° | | 7,5 g. |
| Agua o glicerina | c. s. p. | 100 cc. |

En las bronquitis crónicas (bronquiectasias), FRANKE ha recomendado las pulverizaciones de la solución de Prontosil soluble al 2,5%, pulverizando 5 a 10 cc. cada vez. La maniobra puede repetirse 2 a 3 veces por semana, pero no más.

Empleo profiláctico.—El empleo profiláctico de un agente quimioterápico exige la presencia de concentraciones eficaces en la sangre por un determinado período de tiempo. LEVADITI y VAISMAN, experimentaron a este respecto con Prontosil y pudieron observar buenos resultados en las lauchas inoculadas dentro de las 48 horas siguientes a la administración del medicamento. El período de protección, sin embargo, se considera que puede alcanzar hasta 8 días. Parece, por consiguiente, razonable el empleo profiláctico del medicamento en la Clínica en las siguientes oportunidades:

- 1.—Partos difíciles y mujeres expuestas a infecciones oportunistas en la proximidad del parto.
- 2.—Individuos expuestos a gangrena gaseosa.
- 3.—En la tonsilectomía, cuando existe infección a estreptococo, para evitar la extensión del proceso al oído medio y a la mastoides, lo mismo que a las cavidades accesorias de la cara y a las meninges.
- 4.—En las intervenciones abdominales, para prevenir la peritonitis a *Streptococo hemolítico*, colibacilo, *Clostridium welchii*.
- 5.—En las fracturas expuestas, para prevenir el desarrollo de la gangrena gaseosa y otros tipos de infecciones.

La posología, con fines profilácticos, podría ser de 1 g. cada 8 horas, por 3 a 4 días.

SULFAPIRIDINA.—Introducida en 1938 como M. y B. 693 (May & Baker). Es un polvo blanco, inodoro, insípido, apenas soluble en agua (0,03% a 20° de temperatura). Forma sales con bases fuertes. Su sal sódica es muy alcalina. Se presenta en tabletas de 0,50 g. y en ampolletas al 33% de la sal sódico (1 g. en 3 cc.).

HISTORIA.—La droga fué descubierta por EWINS y PHILLIPS. Cupo a WHITBY de Londres demostrar sus propiedades antineumocócicas frente a la infección experimental. El 28-V-38 comunicó este autor los promisorios resultados obtenidos en la infección neumocócica de los tipos I, II, III, V, VII y VIII, al mismo tiempo que sobre el *Streptococo hemolítico* y *meningococo*. Experiencias adicionales demostraron que poseía poderosa acción sobre el *Clostridium welchii* y el bacilo de Friedlaender. Fueron EVANS y GAISFORT, de Edimburgo, los que primero comunicaron los resultados de la sulfapiridina en 100 neumonías (Lancet 2-VI-38).

ACCION ANTIBACTERIANA.—Hicimos presente que había sido WHITBY quien demostró la acción antineumocócica de la droga en la infección experimental. Comprobó el autor que con dosis muy inferiores a la dosis tóxica se podía proteger la laucha contra 50.000 dosis letales de neumocosis tóxica se podía proteger la laucha contra 50.000 dosis letales de neumocosis de los tipos ya indicados. Observó asimismo que la protección se ejercía con alteración de la estructura del neumococo, especialmente de su cápsula, hecho demostrable al microscopio. FLEMING procedió también a experimentar con la droga in vitro y pudo comprobar un poderoso efecto bacteriostático sobre siembras de neumococos de diversos tipos. Punto interesante de estas experiencias fué la comprobación de un período de latencia que la droga requería para comenzar a actuar. Asimismo se demostró que el efecto bacteriostático era reforzado cuando en estas siembras in vitro se agregaban leucocitos, sangre o anticuerpos al caldo corriente. En este último caso, el efecto bacteriostático se transforma en verdadera bac-

teriolisis. La droga, in vivo como in vitro, es activa contra todos los tipos de neumococo, pero su eficacia varía según las cepas.

EXPERIENCIA DE WHITBY

5 DOSIS LETALES (DL)
NEUMOCOCO I (N.I)

50.000 D.L.N.I + SULFAPIRIDINA
30 MILGS. X 6 DURANTE 4 DIAS



PERITONITIS +++
BACTEREMIA +++
MUERTE EN 3 DIAS



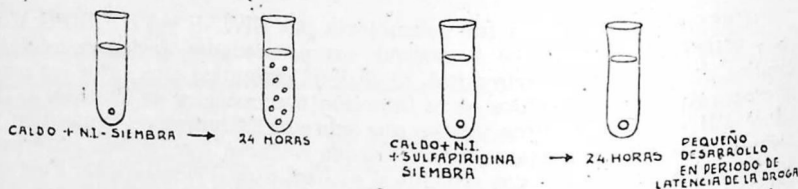
PERITONITIS ++
BACTEREMIA + } PERIODO DE LATENCIA
DE LA DROGA
DETENCIÓN DEL PROCESO
SUPERVIVENCIA >7 DIAS

FIGURA Nº. 31

Acción antibacteriana de la sulfapiridina sobre la infección neumocócica experimental

EXPERIENCIAS DE FLEMING

EN MEDIOS CORRIENTES



EN SANGRE



FIGURA Nº. 32

Efectos bacteriostático y bacteriolítico de la sulfapiridina en experiencias in vitro sobre el neumococo

INDICACIONES.—La sulfapiridina posee una potente acción sobre todos los gérmenes influenciados por la sulfanilamida, y además sobre el neumococo en todos sus tipos conocidos (neumonías, bronconeumonías, peritonitis, meningitis), el gonococo, el bacilo de Friedlaender. Como la sulfapiridina carece de efecto sobre *Estreptococcus anaerobius* y *Estreptococcus viridans* en la endocarditis lenta.

TOXICIDAD.—Con mayor razón aun que para el empleo de la sulfanilamida, la sulfapiridina exige diaria atención del enfermo por parte del médico. Desde luego, los incidentes de la intolerancia digestiva son de extraordinaria frecuencia con esta droga; náuseas y vómitos se presentan casi en el 80% de los casos sometidos a esta terapéutica. La cianosis es mucho menos frecuente y marcada que para la sulfanilamida. No se describe la producción de acidosis y de allí que no sea indispensable la administración de bicarbonato de sodio conjuntamente con la droga. Pueden producirse signos renales, hematurias micro y macroscópicas con o sin síntomas dolorosos. Si aparece hematuria, la droga debe ser interrumpida. Este accidente se debe a la formación de cristales de acetilsulfapiridina en la pelvis renal.

MODO DE ADMINISTRACION Y DOSIS.—En comparación con la sulfanilamida, la sulfapiridina se absorbe irregularmente por el tubo digestivo. Este hecho no es suficiente para desechar la vía oral (que es su vía lógica y común de empleo), pero obliga, en los casos en que la respuesta terapéutica no acaece dentro del plazo esperado, a examinar la absorción del mismo, esto es, a controlar la cantidad de medicamento circulante. También apoya esta conducta la noción de que la sulfapiridina sufre la detoxicación acetilada en el hígado en mayor proporción que la sulfanilamida y ya sabemos que la forma conjugada es inactiva desde el punto de vista terapéutico.

Vía bucal.—Se administra el medicamento en comprimidos que contienen 0,5 g. cada uno, de preferencia triturados o desleídos en abundante cantidad de agua, leche, jugos de fruta o alimentos. Las dosis se renuevan cada 4 horas, como para todas las drogas del grupo, pudiendo hacerse pequeñas variaciones a este respecto, según el criterio del médico.

Vía intramuscular.—Se emplea la sal sódica; cada ampollita contiene 1 g. de la sal, lo que equivale a 0,80 g. de sulfapiridina. Como ya lo expresamos, la reacción de la solución es extraordinariamente alcalina (pH alrededor de 11). Es por consiguiente, irritante de los tejidos y debe ser colocada estrictamente intramuscular, evitando cualquier contacto del medicamento con el tejido celular subcutáneo.

Vía intravenosa.—Se emplean las soluciones de la sal sódica al 5%, las que pueden prepararse rápidamente disolviendo una ampollita de 3 cc. de la solución concentrada al 33% en 17 cc. de agua bidestilada. Esta solución debe inyectarse en forma lenta y rigurosamente intravenosa, debido a la alcalinidad y causticidad de que ya hablamos.

Está indicada la vía intravenosa, como la vía intramuscular, en aquellos casos en que la administración oral se hace imposible por la intolerancia y, sobre todo, en los casos en que se desea una acción rápida del medicamento. En este sentido la vía endovenosa es naturalmente la más rápida. Los inconvenientes que la vía endovenosa puede tener son debidos a la inyección demasiado rápida, que suele provocar colapso, vómitos y convulsiones.

DOSIFICACION DE LA SULFAPIRIDINA. (Neumonía neumocócica).
a) Adultos: dosis inicial (oral): alrededor de 4 g. Dosis siguientes (oral): 1 g. cada 4 horas, día y noche, hasta 72 horas después de la normalización

de la temperatura. b) Niños: dosis inicial (oral): 15 cg. por k. de peso hasta 25 k. divididos en 4 dosis, una cada 6 horas, día y noche, hasta 48 horas después de normalizada la temperatura.

Para mayores detalles ver neumonía.

PREPARADOS COMERCIALES

- Dagenan.—Tabletas de 0.5 g. Ampolletas con 1 g.
- Sulfapiridina. Lilly. Tabletas con 25 y 50 cg.
- Lederle. Tabletas con 25 y 50 cg.
- Soranil. Wanderer. Calcio-hidroxi-2(4-sulfamid) piridin-dihidrato. Tabletas de 0,5 g.
- Sulfapiridina. Merrell. Tabletas con 50 cg.
- Flint. Tabletas con 50 cg.
- Upjohn. Tabletas con 50 cg.
- Scharp & Dohme. Tabletas con 50 cg.
- Parke Davis. Tabletas con 25 cg.
- Squibb. Tabletas con 25 y 50 cg.
- Abbott. Tabletas con 25 y 50 cg.
- Smith-Dorsey. Tabletas con 50 cg.
- sódica. Calco. Ampolletas de 3 cc. con 1 g.
- sódica. Merk. Ampolletas de 3 cc. con 1 g.
- Piraseptil. Sanitas. Tabletas con 0,5 g.

SULFATIAZOL.—Es un polvo blanco, insoluble en agua. Existe también la sal sódica, como para el caso de la sulfapiridina.

La acción del sulfatiazol es muy semejante a la de la sulfapiridina. Las diferencias estriban en una menor permeabilidad de las meninges que dificulta la obtención de una suficiente concentración de sulfatiazol en el líquido céfalo-raquídeo, y en cambio, una mayor acción que la sulfapiridina sobre las infecciones a Estafilococo. También es eficaz en las infecciones urinarias por el Aereobácter aereogenes y posiblemente tiene alguna utilidad en la disentería bacilar.

TOXICIDAD.—Los puntos más salientes en la toxicología del sulfatiazol son los que se refieren a su buena tolerancia gástrica y a su rápida absorción. La incidencia de vómitos y náuseas, comparativamente con la sulfapiridina, es considerablemente menor, solamente de 15 a 18%. En cambio, tiene la droga una tendencia marcada a la producción de manifestaciones cutáneas y oculares. El rash, que ya hemos descrito en otro capítulo, es de comprobación frecuente en las curas por sulfatiazol y no es excepcional que se acompañe de síntomas oculares característicos (inyección escleral y conjuntival). Igualmente señalamos la frecuencia con que se presenta la fiebre de la droga, en forma aislada o acompañando al rash cutáneo.

DOSIS.—Son las mismas que las de la sulfapiridina. En la neumonía, por ejemplo, 4 g. para iniciar la cura y 1 g. cada 4 horas, día y noche, hasta 72 horas después de obtenida la defervescencia térmica. En los niños, la dosis es de 15 cg. por k. de peso hasta 25 k. La dosis diaria total que se da a continuación debe ser dividida por lo menos en 4 partes iguales, administradas cada 6 horas.

Dosificación del sulfatiazol en infecciones estafilocócicas y neumocócicas (no debe ser usado en forunculosis leves y en foliculitis):

Estafilococia difusa (tratamiento quirúrgico simultáneo): dosis inicial 4 g. (oral); dosis siguientes 1,5 g. cada 4 horas, durante 7 días.

Bacteremia estafilocócica en adultos: dosis inicial (oral) 4 g.; dosis siguientes 1,5 g. cada 4 horas, hasta 48 horas después de la normalización de la temperatura. Seguir con 1 g. cada 4 horas durante 14 días y después 0,5 g. cada 4 horas durante otros 14 días.

En los niños, en proporción al peso.

PREPARADOS COMERCIALES

- Cibazol. Ciba. Tabletas de 0,5 g.
- Eleudron. Bayer. Tabletas de 0,5 g.
- Neumolan. "18". Tabletas de 0,5 g.
- Thioseptil. Sanitas. Tabletas de 0,5 g.

- Sulfatiazol. Sharp & Dohme. Tabletas de 0,25 y 0,5 g.
- Lilly. Tabletas de 0,065; 0,25 y 0,5 g.
- Calco. Tabletas de 0,5 g.
- Endo. Tabletas de 0,5 g.
- Smith-Dorsey. Tabletas de 0,5 g.
- Upjohn. Tabletas de 0,25 y 0,5 g.
- Abbott. Tabletas de 0,25 y 0,5 g.
- Flint. Tabletas de 0,5 g.
- Schieffelin. Tabletas de 0,5 g.

Las indicaciones de su empleo, por consiguiente, son: las infecciones neumocócicas a excepción de la meningitis, el reemplazo de la sulfapiridina en los casos de intolerancia digestiva y las infecciones estafilocócicas.

Las indicaciones son las mismas que las de la sulfapiridina en las infecciones a gonococo, neumococo, meningococo, estreptococo y colibacilo en infecciones urinarias. Se exceptúan las localizaciones meníngeas de cualesquiera de estas infecciones. Hay que agregar la indicación de las estafilocócicas, pero en infecciones menores, como foliculitis, no es aconsejable.

SULFAMETILTIAZOL.—Es un polvo blanco amorfo, menos soluble que la sulfanilamida, sulfapiridina y sulfatiazol. Fué sintetizado por FORBINDER y WALTER en 1939, quienes hicieron notar su eficacia en las infecciones estreptocócicas y neumocócicas. Para LAWRENCE, el sulfametiltiazol, lo mismo que el sulfatiazol, sería superior a la sulfanilamida en su acción bacteriostática frente a grupo A de los Estreptococos y el grupo colifítico y disintérico. Las más importantes diferencias con la sulfanilamida y con la sulfapiridina residen en la acción antiesfilocócica in vitro e in vivo que el preparado presenta. KAMMERER ensayó la droga en 53 casos de diferentes enfermedades infecciosas. Según este ensayo, el resultado sobre la neumonía es igual que el que se obtiene con sulfapiridina o con sulfatiazol. Muy interesantes fueron los resultados obtenidos en las septicemias a estafilococos (un caso de muerte en 5 tratados). Estos hechos han sido corroborados también posteriormente. Puede decirse que la droga es eficazísima contra las infecciones estafilocócicas; pero los resultados decisivos sólo se obtienen en las formas agudas y virulentas de la infección, y no en las formas crónicas y prolongadas.

El sulfametiltiazol, lo mismo que el sulfatiazol, es en general muy bien tolerado. Los incidentes por parte del tubo digestivo son escasísimos. Conviene recordar solamente la posibilidad de una polineuritis, que se observa aproximadamente en el 1% de los casos y que siempre es de aparición tardía.

Las dosis se rigen por los mismos esquemas de los medicamentos anteriores. En caso de septicemia estafilocócica, KAMMERER lo administra dando 2 g. como dosis inicial, 4 horas después nueva dosis de 2 g. y en seguida 1 g. cada 4 horas.

SULFADIAZINA.—Ensayada por ROBLIN y colaboradores y por FINDLAND y colaboradores. Se demuestra como un preparado de potente acción contra los neumococos, estreptococos hemolíticos, estafilococo y bacilación de FRIEDLAENDER en la infección experimental de la rata. En realidad, su acción antineumocócica es algo inferior a la que se alcanza con la sulfapiridina y con los tiazoles. En las estafilocócicas, sus efectos son iguales o tal vez superiores a los de los tiazoles. Muy importante es de señalar que en la infección de la laucha por inyecciones intramusculares de Clostridium welchii y de Clostridium séptico es sumamente eficaz por la vía oral. Puede dejarse establecido que en la infección por gasbacilo, la sulfadiazina es el preparado de más alta actividad y le siguen después el sulfatiazol, la sulfapiridina y por último la sulfanilamida, que es muy poco activa. Frente al Clostridium oedemaciens, ninguno de los medicamentos da

resultados. Para LONG, la droga es, en resumen, menos eficaz que la sulfapiridina y los tiazoles en la neumonía, de efectos valiosísimos, en cambio, en las estafilococias e infecciones a estreptococo hemolítico y Clostridium welchii.

TOXICIDAD.—Como hecho curioso debe anotarse que con este preparado la concentración del medicamento en la sangre obtenida con una determinada dosis es mayor que para cualesquiera de los otros sulfonamidos. Tal vez el hecho se deba a una más rápida absorción a través del tubo digestivo (hecho que no está confirmado y que algunos niegan), a un menor grado de conjugación acetilada en el hígado o a una rápida eliminación de esta forma inactiva por el riñón. La permeabilidad de las meninges para la sulfadiazina permite una concentración en el líquido céfalo-raquídeo equivalente a los dos tercios o cuatro quintos de la concentración en la sangre circulante.

En el ensayo todavía limitado que se ha hecho de la droga, se observó la aparición de rash cutáneo de tipo morbiliforme en 12 pacientes; las molestias digestivas (náuseas, vómitos e inapetencia) son poco frecuentes, evaluándose aproximadamente en un 9%.

En cuanto a la posología, es igual que para los demás preparados.

Sulfadiazina. Lederle. Tabletas de 0,5 g. y polvo.

SULFAGUANIDINA. SULFANILGUANIDINA (pág. 350).—La sulfaguanidina es un preparado todavía incompletamente estudiado. La experimentación clínica está en marcha y requiere de algún tiempo antes que pueda deslindarse con precisión el campo de empleo y la eficacia de la droga. Por lo que hemos podido observar, posee la sulfaguanidina propiedades antisépticas que se manifiestan por efectos inhibidores sobre la flora saprofítica y patógena del intestino. En coprocultivos seriados ha podido observarse cómo éstos llegan hasta hacerse estériles por el empleo del medicamento. En este sentido, parece ser un coadyuvante muy útil en el tratamiento pre y postoperatorio de intervenciones quirúrgicas abdominales con el fin de prevenir la peritonitis y otras complicaciones sépticas.

Se ensaya en la fiebre tifoidea, con resultados hasta el momento negativos.

Grandes esperanzas se cifran en el tratamiento de la disentería bacilar. MARSHALL y colaboradores ya han comunicado su experiencia en 17 niños con disentería bacilar. Los resultados globales obtenidos son uniformemente buenos para aquellos casos que fueron tratados precozmente; éstos mejoran total o grandemente dentro de las primeras 48 horas de administrado el medicamento. En cambio, los casos tratados tardíamente dieron malos resultados en su gran mayoría. Para todo el grupo (10 casos), el cultivo de las deposiciones se hizo negativo. No se registró accidente alguno con el empleo de la droga, la que parece ser muy bien tolerada.

Las dosis para niños serían: dosis inicial: 0,10 g. por k. de peso; dosis de mantenimiento: 0,05 g. por k. de peso cada 4 horas. La droga se da en polvo, suspendido en agua o leche.

Sulfaguanidina. Squibb. Tabletas de 0,5 g.

SULFONAMIDOS EN LAS INFECCIONES URINARIAS.—Ya hemos visto que todos estos preparados ejercen una acción de salida en su eliminación urinaria. Este efecto se debe primordialmente a que la forma libre, lo mismo naturalmente que la forma conjugada, alcanzan en la orina un alto grado de concentración, siempre muy superior a las tasas del medicamento en circulación y en los tejidos. Esto refuerza lógicamente el efecto antibacteriano de estas drogas y al mismo tiempo resulta una condición favorable a la obtención de estos efectos el que la orina como medio de cul-

tivo, es un medio bastante pobre si se compara con cualquier otro líquido orgánico o tejido. En el curso de las líneas precedentes hemos hablado de cómo gérmenes que no eran influenciados por las drogas en infecciones de otra localización, llegaban a serlo de un modo bastante neto en la infección urinaria. Puede decirse que las cosas suceden así para el bacilo coli, proteus, estafilococos, aerobacter aerógenos y aun para el grupo de las Salmonelas. Cuando la concentración de sulfanilamida sobrepasa de 30 mg. por 100 cc. de orina, se obtiene efecto bactericida para todas las bacterias, excepto el Estreptococo fecalis y la Salmonela. El sulfatiazol, a esta concentración, es muy superior a la sulfanilamida y sus efectos alcanzan al Estreptococo fecalis, aerobacter, proteus, Estafilococo aureus, Salmonelas y bacilo coli. Cuando las concentraciones son solamente de 10 mg. por 100 cc. de orina, con excepción de una pequeña acción sobre la Escherischa coli y el Aerobacter aerogenes, el efecto bacteriostático de la sulfanilamida desaparece. Lo mismo sucede con el sulfatiazol frente al Estreptococo fecalis; pero se mantiene una acción neta sobre todas las demás bacterias (coli, aerobacter, Estafilococo aureus, Proteus armonie, Salmonelas).

Un estudio comparativo del efecto de la sulfanilamida y del sulfatiazol en la orina puede apreciarse en el siguiente cuadro (tomado de YOUNG y colaboradores):

| | Antes de la droga N.º de bacterios por cc. | Sulfanilamida N.º de bacterios por cc. | Sulfatiazol N.º de bacterios por cc. |
|----------------------------|--|--|--|
| Estafilococo aureus | 407.385 | 500 | 0 |
| Aerobacter | 2.321 | 13 | 0 |
| Proteus | 3.390 | 0 | 0 |

Fuera de los preparados ya nombrados, se emplean con el mismo fin los siguientes:

ALBUCID.—Para-amino-benceno-sulfon-acetamida. Schering. Tabletas de 0,5 g. y ampollitas de 5 cc. al 30% (1,5 g.). Llevando la acetilación al grupo sulfonamido de la sulfanilamida se obtiene el Albucid, que es una sustancia que conserva las propiedades quimioterápicas de su antecesor y cuya toxicidad es extraordinariamente baja; en comparación con la sulfanilamida, el Albucid es 5 veces menos tóxico en la experiencia en el animal. En el hombre, la acción es concordante y se demuestra como un preparado muy bien tolerado.

Es una sustancia soluble en medios alcalinos y ácidos, de fácil y rápida absorción por la vía bucal; pasa al torrente circulatorio y al líquido céfalo-raquídeo. Se elimina en su casi totalidad por la vía renal sin sufrir alteraciones. Las pequeñas fracciones retenidas se hidrolizan, formando sulfanilamida.

La acción del medicamento se ejerce de un modo notable sobre el gonococo, colibacilo y Proteus. Los autores alemanes señalan que especialmente sobre el primero de estos gérmenes la acción del medicamento es decisiva, llegando a la desaparición del gonococo en el 99% de los enfermos tratados durante 7 días con 4-5 g. diarios.

Modo de administración y dosis.—Se administra por la vía oral en tabletas de 0,5 g. o por la vía endovenosa. Se aconseja dar por períodos de 7 a 10 días 3 g. del medicamento divididos en 3 dosis, o inyectar diariamente 2 ampolletas por la vía endovenosa. En las infecciones a gonococo se aconseja proceder en la forma siguiente:

- Primer día. —4 dosis de 3 tabletas.
- Segundo día. —1 dosis de 2 tabletas.
- Tercer día. —4 dosis de 2 tabletas.
- Cuarto día. —3 dosis de 2 tabletas.
- Quinto día. —3 dosis de 2 tabletas.

después de las comidas, con poco líquido. Al mismo tiempo se harán lavados uretrales mientras haya pus.

ULIRON. ULIRAN.—Es una sustancia incolora poco soluble en agua, soluble en medios alcalinos. Se disuelve fácilmente en acetona. De sabor ligeramente amargo.

El ensayo experimental de la droga ha demostrado una acción evidente en las infecciones estafilocócicas de la laucha. La dosis de protección de la laucha a la infección estafilocócica se obtiene con 1/20 de la dosis tolerada. También ha demostrado el medicamento eficacia frente al *Clostridium septicum* y *Clostridium welchii* (gangrena gaseosa). No hay informes con respecto al comportamiento del *Clostridium oedemaciens*. Hasta aquí, como se ve, la acción antibacteriana del medicamento se ejerce de un modo parecido al del sulfametiltiazol. La acción frente al gonococo es muy eficaz y se desprende de los ensayos en la Clínica.

La droga se elimina con cierta lentitud por la orina; requiere por lo menos 6-7 días para la total eliminación, independientemente de la cantidad administrada. Se trata, por consiguiente, de una droga, en cierto modo, acumulativa.

La tolerancia en general es buena; pero el empleo prolongado, omitiendo períodos de descanso que permitan la total eliminación de las dosis previas, puede dar lugar a la aparición de fenómenos de neuritis (polineuritis de las extremidades inferiores). Afortunadamente estos accidentes desaparecen espontáneamente con la supresión de la droga.

En su acción antigonocócica, el medicamento es de un valor dudable, pero sólo después de traspasado el período agudo; son muchos los que creen que en este período agudo es ineficaz.

Uliron (Uliran). Bayer. Tabletas de 0,5 g.

Las indicaciones serían entonces las infecciones de las vías urinarias, especialmente estafilocócicas y mixtas a predominio estafilocócico. Se administra dando 3 veces al día 1 a 2 tabletas después de las comidas, pudiendo aumentarse la dosis hasta 8 tabletas diarias en los casos graves. La cura no debe prolongarse más de 5 días en razón de la acumulación. Si se necesita un tratamiento más largo, habrá que intercalar pausas de 6 a 8 días entre cada cura. La dosis total por cura no debe exceder de los 12 g.

NEO-ULIRAN.—La búsqueda de este cuerpo se hizo con el objeto de mejorar la acción antigonocócica del preparado anterior. En la inoculación experimental de gonococos virulentos a la laucha por vía intraperitoneal (procedimiento de LEVADITI) se observa una protección del 80% de los animales, mientras que en el grupo control la mortalidad es de 92%.

Su indicación es, por consiguiente, la gonorrea en todos sus períodos. Se presenta el medicamento en tabletas de 0,5 g.

Dosis: 6 tabletas por día durante 4 días. Se interpone un período de descanso de 6 días y después se hace una segunda cura.

Normas generales para el empleo de la sulfamidoterapia

La terapéutica con este grupo de medicamentos tiene indicaciones precisas y hay el derecho de esperar de ella los mejores resultados. Por esto es necesario que el diagnóstico sea hecho con precisión, que las curas sean bien conducidas y que las relaciones médico-enfermo sean estrechas durante todo el tratamiento. Como reglas generales que aplicar diremos:

1.—Que las indicaciones del tratamiento se hagan sobre la base de un diagnóstico seguro y del estudio bacteriológico, toda vez que fuere posible. Estos dos hechos responden al conocimiento de la importancia que el germen y la calidad de la infección tienen para la elección del medicamento y la conducta general de la cura.

2.—Iniciado el tratamiento, éste debe hacerse a dosis suficientes y por un período de tiempo que no signifique un peligro de recidivas. La desaparición de los síntomas propios de la infección puede alcanzarse bastante rápidamente; pero no por ello el médico puede interrumpir el tratamiento. En tanto que los plazos llamados "de seguridad" no hayan sido traspasados, debe continuárselo.

En las formas agudas, para hablar en general, las dosis deben ser mantenidas sin modificación por 48 a 72 horas después de la defervescencia térmica; en los casos crónicos por 8 a 10 días después de alcanzados los resultados deseados; en las meningitis hasta 5 días después de un cultivo de líquido céfalo-raquídeo negativo.

3.—Es necesario despreocuparse un cierto número de incidentes de orden tóxico que no representan peligro alguno. Aunque pueden, en algunos casos, llegar a ser molestos en grado más o menos acentuado para el enfermo, no debe accederse a la petición de interrumpir la cura, porque con ello hacemos peligrar los buenos resultados ya alcanzados o por alcanzar.

4.—Si existe el peligro o la posibilidad de estallido de alguna de las manifestaciones tóxicas graves, la suspensión de la cura debe ser analizada juiciosamente por el médico.

Importancia tienen las medidas generales de higiene que debe observarse el enfermo durante el tratamiento. Ya hablamos en una ocasión de la proscripción absoluta del alcohol, porque sus efectos son nocivos y acentúan las manifestaciones cerebrales de los sulfonamidos. La alimentación debe ser completa; no hay razones para aconsejar o prohibir determinados alimentos. Se creyó en otra época que convenía suprimir la alimentación a base de huevos y otros alimentos con alto contenido en azufre, para evitar con ello la formación de la sulfahemoglobina y la aparición de cianosis; tal indicación, hoy día, es desestimada.

El tratamiento puede hacerse ambulatorio y lo es con frecuencia en infecciones crónicas. Estos enfermos, sin embargo, deben ser advertidos de las molestias eventuales que pueden presentar como consecuencia directa de la droga: no deben conducir automóviles, practicar el ciclismo, etc.

Muy importante es la vigilancia de la diuresis, y lo es tanto más con sulfapiridina y sulfatiazol, por cuanto una diuresis restringida facilita la precipitación de los cristales de la forma acetilada de estas drogas. En la terapia con estos medicamentos hay que forzar la diuresis a dos litros o más por 24 horas.

La única incompatibilidad medicamentosa para los sulfonamidos son los purgantes salinos, especialmente el sulfato de magnesio que facilita la producción de la cianosis, y los barbitúricos a dosis narcóticas. Insinuamos aquí la incompatibilidad posible que puede derivar del empleo de la

como es el caso de los cocos Gram positivos (neumococo, estafilococo, etc.). Es que la sangre total tiene un poder antibacteriano mucho mayor que el suero solo y la intervención de los fagocitos representa en tales ejemplos un papel de la más alta importancia. En muchas infecciones bacterianas estos elementos celulares de fagocitosis, tan indispensables, son eficientes, pero no actúan en tanto que el organismo no les proporcione los anticuerpos específicos, necesarios para preparar tales bacterias a la fagocitosis. La introducción del suero inmunizante o antibacteriano llena este vacío.

SUEROS ANTITOXICOS.—El antígeno empleado para su obtención es una toxina microbiana. En general, la toxina microbiana es una sustancia que difunde al medio líquido en que crece una especie bacteriana toxígena y acompaña, por consiguiente, al crecimiento de tales bacterias. Los efectos tóxicos de ella dependen de componentes químicos variables y de la propiedad de fijarse, por su intermedio, de una manera indisoluble a ciertas células o tejidos del animal. Provocan de esta manera una lesión tisular profunda, tanto más irreparable cuanto más masiva haya sido la fijación de la toxina. Si la dosis que alcanza a los tejidos es estrictamente subletal, la reacción del organismo se orienta hacia la inmunidad antitóxica. Si los estímulos subletales se repiten, dejando entre ellos un tiempo necesario para la reparación, las células terminan por adquirir la propiedad de operar la inactivación específica del grupo tóxico, constituyéndose así la etapa básica de la inmunidad. Si se continúa el aporte de toxinas a los tejidos, en dosis crecientes, se constituye el período humoral de la inmunidad, o sea, que las células liberan a la sangre circulante sus anticuerpos de exceso, que en este caso denominamos antitoxinas.

El factor humoral de esta inmunidad está representado por la antitoxina, sustancia que se encuentra en el suero sanguíneo y que manifiesta sobre la toxina un efecto estrictamente específico. Se dice que opera sobre esta última una neutralización, por cuanto en las mezclas óptimas de toxina y antitoxina, se anulan los efectos de la primera.

SUEROS ANTIVIRUS.—La combinación virus-anticuerpos tiene similitud con la reacción toxina-antitoxina, en el sentido que, como en ésta, la unión es débil y reversible al principio, fuerte e irreversible más tarde. Pero también hay similitud con la inmunidad antibacteriana. Parece probable que estos pequeños cuerpos microbianos que son los virus ultramicroscópicos, se alteran en tal forma por la combinación con su anticuerpo específico que llegan a ser incapaces de penetrar en las células, pero es más probable que un suero inmune no neutralice el virus intracelular. Los virus en el torrente sanguíneo son naturalmente susceptibles de neutralización. Pero no es menos cierto que aquellos que penetran al organismo o emplean otras vías de acceso hacia los tejidos, como por ejemplo, las vías nerviosas (neurovirus), quedan al margen de este efecto. Así, en el caso de la poliomiélitis, la inmunización, por fuerte que sea, no protege contra la inoculación intracerebral. Esto sugiere que algunos virus pueden escapar al mecanismo de defensa humoral, tan eficiente en las infecciones bacterianas.

Es posible, por otro lado, proteger con muy pequeñas cantidades de suero inmune contra ciertas enfermedades a virus; sarampión y fiebre amarilla son dos ejemplos típicos. Es que el suero antiviral es potente en el sentido de la protección o profilaxis más que en el aspecto terapéutico o curativo. Estos sueros son probablemente incapaces de salvar una célula ya atacada por el virus; pero tienen cierta utilidad curativa, protegiendo a las células todavía indemnes y controlando así la extensión del proceso.

La sueroterapia consiste en el empleo de sueros inmune con fines curativos. Comunica al organismo receptor una inmunidad pasiva cuyas características son:

- 1.—Alto grado de inmunidad.
- 2.—Obtención prácticamente inmediata de la misma.
- 3.—Fugacidad.

Como deducción lógica de estas características hay que decir que la sueroterapia constituye el procedimiento biológico indicado con fines curativos. Su utilización con fines preventivos queda limitada exclusivamente a aquellos casos de individuos ya expuestos a la infección. El aspecto transitorio de la inmunidad conferida hace que la profilaxis a largo plazo con suero inmune sea ilusoria.

Para la obtención de los sueros se emplean diversos animales; de preferencia animales grandes, como el caballo, que pueden suministrar también grandes cantidades de suero en un momento dado. El conejo es empleado en la preparación de los sueros antineumocócicos. El animal debe ser sometido durante un tiempo variable, pero nunca inferior a 3 meses, al método de inmunización. La inmunización se hace en este caso por el empleo de vacunas; pero, a diferencia de la vacunación corriente, en la fabricación del suero es necesario alcanzar no sólo una inmunidad básica frente al antígeno, sino que es preciso excederla ampliamente, estableciendo una verdadera hiperinmunidad, o sea, un estado en que las tasas de anticuerpos en circulación alcancen valores enormemente más altos que los que se encuentran en el simple estado de inmunidad.

Como bien se comprende, el método que debe emplearse para alcanzar tales efectos debe ser la inyección repetida y a dosis progresivamente crecientes del antígeno, sea éste una toxina microbiana o una emulsión de gérmenes, según se trate de sueros antitóxicos o antibacterianos.

El suero es cosechado en el momento oportuno, es decir, cuando, a juicio del bacteriólogo, las tasas óptimas de hiperinmunidad se han alcanzado. En seguida es sometido a procedimientos de concentración y purificación, tendientes a que el suero tenga el mayor número posible de unidades con el minimum de proteínas. Para ello se eliminan las fracciones proteicas a las cuales no están ligadas los anticuerpos. Se sabe que la seroalbúmina es en este sentido una fracción inerte y que son las globulinas séricas las que podrían llamarse el verdadero vehículo de los anticuerpos. La eliminación de la fracción inútil de proteínas, las serinas, tiene, por consiguiente, una doble ventaja: disminuye el volumen del suero sin hacerlo perder sus propiedades terapéuticas (concentración) y reduce el tenor de albúminas extrañas que tienen, como se verá más adelante, gran importancia en la determinación de los accidentes séricos. Para hacer la purificación se aprovecha la propiedad que tienen estas diversas proteínas de precipitar en forma fraccionada por algunas sales neutras.

Para la valorización de los sueros es necesario confrontar su actividad, o sea, titularlos. En el caso de los sueros antitóxicos, antitoxinas, la unidad de medida se establece por la capacidad de neutralización que el suero manifiesta frente a una dosis constante de toxina. La dosis constante de toxina se establece según acuerdo universal a base de la dosis llamada mínima mortal. Un número determinado de dosis mínimas mortales constituye la unidad tóxica, que se mantiene constantemente invariable y la cantidad mínima capaz de neutralizar esta dosis se llama unidad antitóxica. Estos son acuerdos de Congresos Internacionales y son tenidos en cuenta por todos los Laboratorios donde se elaboran los sueros.

Si tomamos como ejemplo la antitoxina diftérica, veremos cómo su medición se expresa estrictamente en relación a cierta cantidad de toxina

diftérica que es la unidad tóxica y que equivale a 100 dosis mínimas mortales. La dosis mínima letal, a su vez, es la mínima cantidad de toxina capaz de matar un cuy de 250 g. de peso en 96 horas. Ahora bien, la cantidad de antitoxina diftérica que neutraliza una unidad tóxica, se llama unidad antitóxica. Ordinariamente tal cantidad de suero es del orden de 0,001 cc.; así, si 0,001 cc. de suero neutraliza una unidad tóxica diremos que la antitoxina tiene 1.000 U por cc.

En el caso de los sueros inmune antibacterianos, la titulación es un proceso mucho más complejo. Por mucho tiempo se han contentado los Laboratorios y los médicos con regular la posología a base de volumen de suero. Pero es lógico que, no contentos con esto, tiendan a expresar la actividad de estos sueros también en unidades. Así, por ejemplo, el suero antineumocócico debe expresar su actividad en unidades de protección a la laucha, más que en cc.

ACCIDENTES SERICOS.—Denominamos así las diferentes reacciones a que da lugar la introducción parenteral de estos sueros en el organismo. Estos accidentes son de dos tipos: unos dependen de un estado de hipersensibilidad o anafilaxia de parte del enfermo frente a algunos elementos constitutivos del suero, y los otros no son otra cosa que la reacción térmica a que puede dar lugar la inyección de cualquiera proteína extraña.

1.—Accidentes de hipersensibilidad o anafilaxia.

a.—Enfermedad sérica.

b.—Shock sérico.

2.—Reacción térmica.

ACCIDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD.—Están condicionados por una reacción de tipo antígeno-anticuerpo, con la consiguiente liberación de histamina o sustancias H.

A principios de este siglo, RICHET describió un fenómeno que denominó anafilaxia. Buscando la dosis letal del veneno de actinia por inyección en animales, pudo notar que una vez establecida esta dosis y reinyectando al animal algún tiempo después (10 a 20 días) dosis considerablemente inferiores a la letal, provocaban la muerte. Esta hipersensibilidad inducida en los animales como consecuencia de la inyección de toxina de actinias es lo que él denominó anafilaxia.

En cuyes, la inyección de suero de caballo crea también una hipersensibilidad y si a una primera inyección, que llamamos preparante, se sucede 10 días más tarde una nueva inyección del mismo suero, inyección desencadenante, se produce en el cuy un accidente caracterizado por asfisia, dilatación de los alvéolos pulmonares, contractura de la musculatura bronquial y muerte del animal.

Esta hipersensibilidad tiene un trasunto orgánico en la formación de anticuerpos específicos para la proteína inyectada. Tiene además la particularidad, a diferencia de la alergia propiamente dicha, que puede ser transferida pasivamente. La hipersensibilidad creada con una inyección preparante puede durar largo tiempo, a veces años; pero es sabido también que después de la administración de una dosis desencadenante, si el animal sobrevive por ser ésta relativamente pequeña, el animal pasa momentáneamente a un estado refractario, es decir, de antianafilaxia, que puede ser aprovechado para administrar dosis altas sin consecuencias.

Enfermedad sérica.—La enfermedad sérica es un accidente de hipersensibilidad benigno, que presenta las características de una anafilaxia moderada y retardada. Una sola inyección de suero actúa como inyección preparante en los primeros días y débilmente desencadenante en los últimos períodos de su reabsorción (6º día adelante). Se presenta con notable

frecuencia y depende ésta en gran parte del grado de purificación de los sueros, es decir, de su tenor en albúminas, y, por consiguiente, también del volumen de suero inyectado. Con pequeñas dosis, de 10 cc., su frecuencia oscila alrededor de 10 a 20%; en cambio, con dosis altas, 100 cc., por ejemplo, el porcentaje de aparición de la enfermedad sérica es aproximadamente de 50 a 90%. Debemos hacer notar que en el empleo intravenoso de los sueros, la enfermedad sérica aparece como un accidente menos frecuente que para las otras vías.

La forma corriente se presenta después de un período que podríamos llamar de incubación, que en término medio es de 7 días (6º a 10º día). Aparecen síntomas localizados en la piel, en las articulaciones, en las vías respiratorias, todo lo cual se acompaña, lo más frecuentemente de una reacción febril. Los síntomas cutáneos se expresan en forma de erupción de tipo urticarial o de rash eritematoso (este último es menos frecuente), gran prurito y en ocasiones de edema localizado de tipo angioneurótico. Con frecuencia se quejan los enfermos de dolores articulares, los cuales, en los casos más intensos, pueden acompañarse también de flujión articular. Además pueden observarse signos catarrales de las vías respiratorias superiores, con discreta o marcada disnea de tipo asmático. La duración de todos estos síntomas es, por regla general, breve, algunas horas o pocos días, pudiendo estar esto en relación con las dosis o renovación de las mismas en el momento en que se hizo el tratamiento: una sola dosis de suero provocará una enfermedad sérica de breve duración; si en los días siguientes a la primera inyección hubiere renovación de dosis, la enfermedad sérica puede prolongarse por varios días o aparecer en forma de brotes sucesivos.

Puede observarse el estallido precoz de la enfermedad sérica, 1 a 2 días después de la inyección, cuando ésta se ha hecho en individuos sensibilizados por la administración anterior de suero ya que, por consiguiente, tenían anticuerpos específicos en circulación.

No es infrecuente observar fenómenos premonitorios al estallido de la enfermedad sérica propiamente tal; consisten en manifestaciones locales: edema, infiltración tisular, calor, en el sitio mismo en que se hizo la inyección. Este conjunto de síntomas corresponde en el hombre a lo que es el fenómeno de Arthus en los animales.

La patogenia de la enfermedad sérica es la siguiente: en un individuo no hipersensibilizado, las albúminas contenidas en el suero se comportan como inyección preparante; poco a poco el organismo forma los anticuerpos específicos y esta producción va en aumento a medida que los días pasan. A partir del sexto día la tasa de estos anticuerpos es ya suficiente para dar lugar a manifestaciones clínicas de hipersensibilidad. Si en este momento la dosis total del suero primitivamente administrada no está totalmente absorbida, las últimas porciones de albúminas que se absorban van a encontrar ya los anticuerpos específicos en la sangre y se producirán de un modo lento y en pequeña cuantía reacciones antígeno-anticuerpo, cuya consecuencia serán los síntomas de la enfermedad sérica.

El sujeto que ha presentado una enfermedad sérica denuncia a partir de ese momento, un alto grado de hipersensibilidad; dosis importantes de suero de la misma procedencia se comportarán en adelante como inyección desencadenantes, pudiendo reproducir en el hombre los graves accidentes observados en el animal y que conoceremos con el nombre de shock sérico.

La enfermedad sérica carece de gravedad, pero no carece de importancia. Conviene advertir al enfermo la posibilidad del estallido de estas molestias y la alta frecuencia con que se presentan.

El tratamiento consiste en la inyección de adrenalina en solución al milésimo, 1 o más mg. en las 24 horas, si es necesario; en el empleo de la

efedrina o efetonina por la vía oral, 2 cg. varias veces en el día; de las sales de calcio y de magnesio, en formas inyectables de preferencia, y, sobre todo, de la aspirina.

Shock sérico.—El shock sérico del hombre equivale al fenómeno de la anafilaxia aguda del animal. La inyección de suero, en este caso, actúa como inyección desencadenante. Es por consiguiente indispensable, para que el accidente se produzca, que el sujeto que reciba la inyección presente los anticuerpos específicos en la circulación, sea porque ha recibido en alguna ocasión una inyección de un suero proveniente de la misma especie animal, sea que se trate de un individuo alérgico, que se haya sensibilizado en el curso de la vida a estos mismos alérgenos.

La sintomatología del accidente (se trata de un accidente grave en este caso) puede presentarse reproduciendo muy de cerca el fenómeno experimental que hemos descrito en el cuy, es decir, como un ataque de asma, con disnea y cianosis, pudiendo ir acompañado o no de una erupción urticarial; pero es más frecuente observarlo como una manifestación de orden circulatorio, caracterizado por ingurgitación de las venas esplánicas, estado nauseoso o vómitos y aún diarreas, hinchazón del hígado; se derrumba la presión arterial, el pulso se hace rápido, débil, incontable; la presión venosa también desciende. Es la insuficiencia aguda de la circulación periférica. Naturalmente que el cuadro clínico del shock sérico puede tener todos los matices de gravedad; pero es preferible estimarlo como un accidente serio y peligroso, para tomar las medidas correspondientes.

El tratamiento de elección consiste en el empleo de la inyección subcutánea, intramuscular y aún endovenosa de adrenalina. En todos los casos graves debe recurrirse a esta última vía y completar las indicaciones con la administración de líquidos, inhalaciones de oxígeno, respiración artificial si fuere necesario.

Afortunadamente las reacciones graves se presentan, con el suero de caballo, con una frecuencia de 0,2 a 0,3%; pero en conjunto las reacciones graves y leves de este tipo alcanzan a 5-7%.

Como bien se comprende, mayor importancia que el tratamiento mismo del accidente tiene su prevención.

Prevención del shock sérico.—La prevención del accidente se basa, por un lado, en el estudio de la hipersensibilidad probable del sujeto que va a recibir el suero, y, por otro, en el conocimiento de los fenómenos de anti-anafilaxia, de que ya hemos hablado.

Se averigua la hipersensibilidad por la anamnesis del enfermo, orientada hacia la búsqueda de manifestaciones de orden alérgico; una historia de asma, de urticaria, de fiebre de heno, de eczema, etc., en el enfermo o en sus familiares, indica que estamos frente a un individuo hipersensible o atópico. En estos sujetos, especialmente cuando en ellos mismos se han presentado estas manifestaciones, el empleo de los sueros, especialmente por la vía intravenosa, está contraindicando y en todo caso, ante una indicación perentoria, habrá que emplearlos con suma cautela. La anamnesis también proporciona el dato, siempre útil, de inyecciones anteriores de suero, que, como ya sabemos, crean por un tiempo variable un estado de hipersensibilidad que puede ser detectado con las pruebas destinadas a este objeto.

Las pruebas de hipersensibilidad son la oftalmorreacción y a la intradermorreacción. Basta en general con proceder a la oftalmorreacción, cuya técnica es sumamente fácil y da un grado de seguridad suficiente, aún cuando es menos sensible que la intradermorreacción. Se procede en la forma siguiente: se instilan en el saco conjuntival de un ojo algunas gotas del suero que se va a emplear, diluido en agua o en suero fisiológico al 1/10;

se esperan 20 a 30 minutos y se lee la reacción comparando con el otro ojo. Cuando la reacción es positiva se produce lagrimeo, ardor e inyección de los vasos conjuntivales.

Conducta.—Ya dijimos que si las condiciones del paciente lo permiten debe contraindicarse el empleo del suero en aquellos sujetos llamados alérgicos, que sufren de asma, urticaria, fiebre de heno, etc. Si la historia clínica es negativa, pero la oftalmorreacción positiva, el sujeto debe ser considerado como hipersensible y el empleo del suero debe hacerse con precauciones: se administra antes de la inyección del suero una inyección de adrenalina, que hace al sujeto temporalmente refractario al accidente de anafilaxia. La inyección del suero debe hacerse aprovechando el conocimiento de los fenómenos de desensibilización y antianafilaxia, siendo aconsejable proceder a inyectar una dosis pequeña, 1 cc. por ejemplo, diluido al 1/10, lentamente, por la vía subcutánea. Si no aparecen síntomas de shock al cabo de media hora, se aumenta la dosis, y así se va en progresión creciente, siempre bajo vigilancia estrecha, hasta la administración de la dosis total y por la vía requerida.

REACCIONES TERMICAS.—Si a un hombre o a un animal se le inyecta una proteína extraña pueden presentarse reacciones como calofríos, elevación térmica y aún elevación de la presión arterial. Esta reacción nada tiene que ver con la hipersensibilidad. En el caso del suero se debe naturalmente a sus proteínas o quizás a sustancias pirogénicas contenidas en el mismo suero.

La frecuencia con que se producen es variable y dependen en gran parte de la constitución del enfermo.

La reacción térmica ocurre más o menos precozmente, según la vía por la cual el suero ha sido usado y según las dosis del mismo. Puede producirse a la media hora o varias horas después de la inyección. Se anuncia por el estallido de calofríos más o menos violentos, seguidos de elevación térmica que puede alcanzar hasta 40°. Al cabo de 1-2 horas se inicia la defervescencia con una sudoración profusa.

Para muchos, la explicación del fenómeno consistiría en la combinación del antígeno microbiano, causante de la enfermedad, con los anticuerpos del suero curativo, y sería de este modo una expresión de la eficacia específica del suero empleado. Consideramos tal interpretación como un error, por cuanto hemos podido observar reacciones térmicas de gran intensidad en enfermos en que el suero fué empleado equivocadamente (suero antineumocócico I frente a una neumonía a neumococo VII).

La reacción térmica tiene un carácter alarmante para el enfermo y sus familiares; pero carece de gravedad. Basta con el empleo de bolsas de hielos, administración abundante de líquidos o de medicamentos antitérmicos, para combatirla. La reacción térmica puede adquirir gravedad en enfermos cuyo estado general sea previamente muy grave.

Instrucciones generales para el uso de los sueros.—Más que en cualquiera otra medicación, el empleo precoz del suero adquiere una importancia vital. Hemos señalado ya la irreversibilidad de la combinación toxina-célula, cuando ésta se prolonga.

Las vías de introducción pueden ser las vías subcutánea, intramuscular, intravenosa y, como vía de excepción, la intrarraquídea.

La elección de la vía depende naturalmente de la naturaleza de la infección y de las condiciones del enfermo, debiendo tenerse presente que la rapidez de absorción del suero está en relación con la vía elegida y que se rige por las reglas generales que se han dado en el Capítulo Primero. La vía intrarraquídea ha sido empleada en los casos de meningitis y en el tétano.

En cuanto a la posología, este es un problema para el cual no pueden darse normas generales y que será resuelto en el caso particular de cada afección.

B.—Vacunas y Vacunoterapia

VACUNAS.—La presencia de un antígeno determinado es lo que caracteriza una vacuna. Su empleo, o sea la vacunación, procura crear una inmunidad en el organismo que la recibe y en lo posible con el *mínimum* de trastornos patológicos.

Según la calidad del antígeno empleado y lo mismo que en el caso de los sueros inmune, habrá tres tipos de vacunas: bacterianas, toxinas y virus.

Las características inmunitarias que las vacunas confieren, en cambio, son diferentes de las conferidas por los sueros inmune.

1) Desde luego, se trata de una inmunidad activa, es decir, elaborada con la intervención de las células del propio organismo; hay, pues, factores humorales y celulares que intervienen en el proceso y es muy probable que sean estos últimos los más eficaces.

2) La inmunidad activa se genera con lentitud.

3) Se exalta hasta grados considerables con la renovación de los estímulos cuando entre ellos se guardan los plazos apropiados, y

4) Por fin, es una inmunidad de larga duración, la que puede ser estimada en uno o más años.

Los caracteres señalados dejan ya entrever que la vacunación con fines curativos (Vacunoterapia) tendrá un interés muy reducido si se la compara con la Sueroterapia y que, en cambio, constituirá el procedimiento de elección para la profilaxis de las enfermedades infecciosas (Vacunación preventiva). En principio sólo es racional el empleo de la Vacunoterapia en las enfermedades infecciosas prolongadas, crónicas o recidivantes.

Las más importantes diferencias que existen entre los empleos profiláctico y curativo de las vacunas y que permiten, a su vez, explicar las fuertes diferencias de los resultados alcanzados, son:

1) En la vacunación preventiva el objetivo es la creación de un estado refractario suficientemente intenso para impedir el desarrollo de las enfermedades infecciosas. Para esto se requiere un grado de inmunidad relativamente bajo, ya que se trata de proteger al organismo contra el relativamente bajo número de gérmenes que significa el contagio. Por otro lado, el establecimiento de esta inmunidad necesita de un plazo en general no inferior a 15-30 días y que nada significa en el caso de emplearla con fines profilácticos.

2) En la Vacunoterapia, el objetivo es la curación de una enfermedad infecciosa, lo que significa pululación de gran cantidad de gérmenes y, por ende, la inmunidad necesaria para su control deberá ser mucho mayor que en el caso anterior. Además, los plazos requeridos para alcanzar esta inmunidad son angustiosos y en ningún caso menores que los de evolución de las enfermedades infecciosas agudas.

FACTORES HUMORALES Y CELULARES QUE INTERVIENEN EN LA INMUNIDAD ACTIVA.—Grosso modo, no hay diferencia entre animales inmunizados activa o pasivamente; pero si se observa con mayor atención resulta que el animal que posee una inmunidad activa es capaz de responder a la introducción de nuevos estímulos con rápida producción de anticuerpos, mientras que el animal pasivamente inmunizado se comporta sólo como un animal normal, es decir, no inmune desde este punto de vista. Tomando como ejemplo dos animales inmunizados a la toxina diftérica, uno activamente y el otro en forma pasiva, la administración de igual do-

sis de toxina en ambos animales, significa para el primero una acelerada producción de nuevos anticuerpos y una elevación conjunta de la resistencia celular a la injuria tóxica; en cambio, en el segundo animal, inmunizado pasivamente, estos cambios sólo podrán ser observados lenta y tardíamente, como en todo animal que por primera vez recibe el antígeno.

El efecto inmediato de la inyección de vacunas es un estímulo de la actividad del sistema retículo-endotelial, que se expresa en un aumento del número de elementos figurados capaces de fagocitar el germen patógeno y, a la vez, un aumento de la defensa humoral. El efecto consecutivo es la aparición de la resistencia tisular a la infección y el incremento de la defensa humoral específica. El primero, es decir el efecto inmediato, es en parte inespecífico. Una inyección de núcleo-proteídos produce igual movilización y actividad de los elementos fijos del retículo-endotelio, elementos de reserva que así activados entran a participar en la fagocitosis. En cambio, posteriormente se produce una movilización del sistema retículo-endotelial que es específica, ya que se admite que este sistema toma parte principal en la producción de anticuerpos.

La creación de resistencia tisular en los tejidos sensibles y de inmunidad, son procesos absolutamente específicos. La inyección de una vacuna homóloga es en realidad una inyección del animal infectante, pero con la diferencia que en la vacuna está modificado.

Las cualidades de los antígenos utilizados en la vacunación no siempre existen en el germen infectante y es por eso que aun cuando a primera vista parezca absurda la administración de vacunas en el caso de enfermedades infecciosas, que no son otra cosa que una abundante pululación de antígenos, éstos, por ser virulentos y difíciles de fagocitar, se comportan como malos estímulos de la inmunidad y pueden ser reemplazados con ventaja por los antígenos modificados (vacunas).

La vacuna curativa específica reúne entonces algunas condiciones; una de ellas es la de estimular las defensas por medios no específicos, pero utilizando este estímulo para la formación de anticuerpos homólogos; la otra es una exaltación de la inmunidad específica mediante la formación de anticuerpos o de otras sustancias, como resultado de su calidad de antígeno más asimilable que el causante de la enfermedad.

TIPOS DE VACUNAS.—1. BACTERIAS MUERTAS.—Son las vacunas más comunmente usadas. La muerte de los gérmenes debe provocarse por aquellos procedimientos que alteren lo menos posible la calidad antigénica de los mismos. Se usa habitualmente el calor, sometiendo el cultivo por varias horas a una temperatura de 56°. La muerte de los gérmenes se obtiene por este procedimiento con absoluta seguridad, excepto para las formas esporuladas. También se emplean procedimientos químicos, como la adición de formol al 0,5% o de tricresol al 0,25%. Importante es que la preparación se haga a partir de cultivos frescos; los cultivos viejos se atenuan y pierden algunos de los constituyentes antigénicos. Este hecho es notorio en lo que se refiere al neumococo y fué el escollo, durante mucho tiempo, para la obtención de sueros realmente activos (la inmunidad antineumocócica depende grandemente de los anticuerpos específicos del polisacárido de la cápsula del neumococo, y los animales inmunizados con vacunas de cepas mal seleccionadas no están protegidos contra los neumococos encapsulados). Los gérmenes se emulsionan en seguida en suero fisiológico y su título se expresa en la concentración de gérmenes por unidad de volumen.

2. BACTERIAS O VIRUS VIVOS Y ATENUADOS.—La atenuación de los gérmenes o virus se hace por diversos procedimientos bacteriológicos, como son el pasaje a través de determinados animales, cultivos prolonga-

dos en medios pobres o en presencia de antisépticos, etc. Ejemplos de este tipo son las vacunaciones antirrábica, antivariólica y contra la fiebre amarilla. El B. C. G. puede citarse también entre las vacunas a bacterios vivos y atenuados.

3. TOXOIDES O ANATOXINAS.—Las exotoxinas microbianas tratadas con formol y calentamiento prolongado a 37°, pierden su toxicidad conservando sus propiedades antigénicas. Se convierten así en una sustancia atóxica e inmunizante. Se usan los toxoides diftérico, escarlatinoso, estafilocócico, tetánico.

4. MEZCLAS DE BACTERIAS O VIRUS CON SU SUERO ESPECÍFICO.—Son las llamadas vacunas sensibilizadas. La presencia del suero antibacteriano específico en ellas tiene por objeto neutralizar en parte las endotoxinas de los cuerpos microbianos y atenuar o suprimir así las posibles reacciones generales de la vacunación.

Estos diversos tipos de vacunas pueden contener una o más especies microbianas, uno o más toxoides. Las vacunas se llamarán entonces simples o mixtas. Si a la vez contienen diversas variedades o cepas de un mismo germen se denominan polivalentes.

Las vacunas tienen duración limitada; el envejecimiento las hace perder su poder antigénico.

INMUNIDAD LOCAL Y ANTIVIRUS.—Es un hecho de observación banal que muchos gérmenes tienen sitios de predilección para localizarse; el Estafilococo, por ejemplo, se localiza preferentemente en la piel, mientras que los bacilos disintéricos lo hacen en la mucosa del intestino y el neumococo, en el hombre, en el alvéolo pulmonar; ciertos virus, asimismo, tienen afinidad por el sistema nervioso, etc. BESREDKA supuso que la inmunidad a las enfermedades infecciosas se debía, más que a la inmunidad general del organismo por la circulación de anticuerpos, a un aumento de la resistencia local de los tejidos susceptibles, y que esta inmunidad local protegía así al organismo entero. Si las puertas de entrada de estos gérmenes (piel, mucosa intestinal y pulmón para el estafilococo, bacilos disintéricos y neumococo respectivamente) están cerradas, la infección no se produce y la inmunidad general del organismo pudiera bien no ser otra cosa que el cierre de estas puertas de entrada por la refractariedad de los respectivos tejidos.

Se verá más adelante que la noción de inmunidad local tiene un aspecto inespecífico y que la resistencia de los tejidos puede ser exaltada por la presencia o inyección de sustancias proteicas diversas: caldos, peptonas, vacunas heterólogas, etc.

Los antivirus son caldos que contienen productos derivados de las bacterias, obtenidos por filtraciones sucesivas y que no llevan cuerpos microbianos. Son, además, atóxicos. Los antivirus serían sustancias antagonistas a los virus y aplicados localmente, como ya se ha dicho, impregnarían las células, haciéndolas refractarias a los microbios. El antivirus tendría entonces por objeto alterar localmente la capacidad defensiva del organismo, estimulando la fagocitosis e impregnando las células de ciertos principios derivados del metabolismo microbiano que inhiben el desarrollo del germen. El antivirus exige una capacidad reaccional del organismo mucho menor que la vacunoterapia, puesto que, aceptando la especificidad de ellos, proporcionaría a la célula un elemento defensivo ya formado o, como se acepta hoy día, que alcanzaría los mismos objetivos por una acción inespecífica. Este es el fundamento de las llamadas enterovacunas.

INDICACIONES DE LA VACUNOTERAPIA.—Ya expresamos en párrafos anteriores cuáles eran las bases teóricas para el uso de las vacunas con fines curativos y cómo su indicación no podía justificarse sino en ciertos tipos de infecciones prolongadas o recidivantes.

En realidad, sólo el empirismo ha sido hasta ahora la norma seguida en su uso y nada hay que pueda fehacientemente certificar la acción terapéutica específica del procedimiento. La tendencia actual va hacia el uso también se hace con menos exigencia de efectos específicos, tendiéndose a preferir el concepto de la acción inespecífica y del shock proteico. Es seguro que la mayor parte del uso que se hace actualmente de la Vacunoterapia es para emplear un mecanismo de este último tipo.

MODO DE ADMINISTRACION, VIAS Y DOSIS.—Cuando se inyecta una vacuna, el título de anticuerpos se eleva progresivamente, alcanzando su máximo a los 8-14 días, y descendiendo después lentamente hasta detenerse por fin en un punto más alto que el inicial. A raíz de cada inyección, es decir, en las horas que siguen a la primera inyección (48 o más horas), se produce un descenso de la tasa de anticuerpos que traduce una depresión de los sistemas encargados de su formación, período que teóricamente puede favorecer el desarrollo de la infección. Es por esto que una nueva dosis de estímulo no debe ser inyectada sino cuando la curva de anticuerpos se encuentre en franco ascenso. Estos intervalos, en término medio, no pueden ser inferiores a 4 días. En realidad, el único criterio definitivo es la respuesta clínica.

Las vías de administración de las vacunas son las vías subcutánea (que es la más usada), intramuscular e intravenosa, según los casos. La vía bucal se emplea para la administración de las enterovacunas; localmente se usan en heridas o cavidades, especialmente los antivirus. Como vía de excepción citamos la vía intradérmica, usada en la iniciación de tratamientos con toxoides.

En cuanto a las dosis, nada hay de más variable. Se determina a base del contenido en microbios por unidad de volumen; pueden inyectarse desde algunos miles de gérmenes hasta varios millones y esto depende de la calidad de la vacuna empleada y de la naturaleza de la enfermedad en tratamiento. Como regla general puede decirse que mientras más grave sea la infección por tratar, menor será la dosis empleada, y mientras menor dosis se emplea, más cortos podrán ser los intervalos entre las dosis.

Los toxoides se dosifican en unidades cutáneas.

CONTRAINDICACIONES.—La Vacunoterapia está contraindicada en los casos de acentuado déficit orgánico, sea éste resultante de la infección misma, sea por afecciones intercurrentes o coincidentes como la tuberculosis, el cáncer, etc. El mal estado de los principales parénquimas, riñón, hígado, etc., es también contraindicación al empleo de vacunas.

ACCIDENTES DE LA VACUNOTERAPIA.—Estos accidentes pueden ser:

1. Locales: la inyección subcutánea de vacunas determina al cabo de algunas horas sensación de tensión en la región en que ha sido inyectada, sensibilidad dolorosa y aún empastamiento. Esta reacción es fugaz; dura de 8 a 12 horas, y en gran parte depende de la sensibilidad individual del sujeto; pero también contribuye el modo de preparación de la vacuna, especialmente la adición de sustancias antisépticas (formol, tricresol, etc.).

2. Generales: al cabo de algunas horas de la inyección pueden presen-

tarse molestias generales: malestar, cefaleas, fiebre. En realidad, toda vacunación debe presentar estas manifestaciones, pero en grado atenuado. Si ellas sobrepasan este límite, es indudable que hay que suponer un exceso de dosis o una susceptibilidad especial del sujeto.

3. **Focales:** se refieren a la exacerbación de las lesiones que se trata de influenciar por el procedimiento.

Terapéutica inespecífica

Ya hemos visto como en el caso de las vacunas existe un mecanismo absolutamente inespecífico y que cobra cada vez mayor importancia en el empleo de ellas. Puede, pues, el médico, empleando recursos de otra especie, como es el caso de cualquiera proteína, influenciar también de un modo más o menos eficaz el proceso inmunitario.

PROTEINOTERAPIA.—Los mecanismos fundamentales de acción de este procedimiento podrían sintetizarse así:

1. **Fiebre:** la inyección de una proteína extraña ocasiona entre otras alteraciones, la aparición de fiebre en grados variables. La fiebre significa para el organismo un conjunto de modificaciones a las que, puede decirse, no escapa ni una sola célula. Hay como elemento constitutivo de fondo una acción metabólica y hasta podría averiguarse el grado de incremento del metabolismo basal según el grado de fiebre. Acarrea esto simultáneamente modificaciones más o menos acentuadas del sistema neurovegetativo y se expresa también en la sangre periférica con un aumento del número de los leucócitos.

Es indudable que la fiebre puede ser uno de los mecanismos a través de los cuales actúa la proteinoterapia; pero es perfectamente sabido que se obtienen también buenos efectos aún en los casos en que la proteinoterapia no provoca elevación térmica.

2. **Alteraciones sanguíneas y celulares.** Habrá que atribuir entonces un mayor interés a este otro aspecto. Desde luego, el carácter de la leucocitosis es el de una leucocitosis neutrófila y todos sabemos cuánta importancia tiene esta modificación hematológica en el diagnóstico y pronóstico, sobre todo de las enfermedades infecciosas.

Pueden ser comprobados igualmente algunos cambios de orden químico, como hiperglicemia, por conversión del glicógeno hepático, modificaciones del calcio iónico en la circulación, aumento de las globulinas, del fibrinógeno y, sobre todo, del complemento en el suero sanguíneo. También algunos autores han podido demostrar cambios enzimáticos favorables en el suero de individuos que recibían proteínas.

3. **Obsérvanse igualmente cambios de orden vascular.** La permeabilidad vascular se modifica más o menos intensamente, como PETERSEN lo ha demostrado, y puede ya suponerse toda la importancia que este factor puede adquirir en el foco de infección y, en general, en el organismo infectado.

4. **Producción de anticuerpos.** Es tal vez uno de los aspectos más interesantes. La administración de una proteína puede ir seguida de la aparición de anticuerpos libres en circulación o elevar la tasa de anticuerpos ya existentes. Es lo que se ha denominado la reacción anamnésica. El procedimiento, siendo estrictamente inespecífico, tendría, en último término, un mecanismo de acción específica.

PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS.—Los procedimientos que se emplean para hacer la proteinoterapia inespecífica son:

I. **Proteínas.**—Puede hacerse proteinoterapia inyectando albúminas, peptonas o amino-ácidos en diversas soluciones, vacunas de cualquiera naturaleza, sueros inmune o normal de caballos, inyecciones simples de suero del mismo enfermo (autohemoterapia) o de otro individuo y, por último también, transfusiones de sangre.

Entre las albúminas que pueden inyectarse, tal vez la más accesible es la leche esterilizada e inyectada por la vía intramuscular en cantidades variables, cuya posología debe regularse de acuerdo con la reacción general que produzca, 2 a 5 o más cc. Pueden emplearse naturalmente también las soluciones de caseína pura, de peptona, que pueden prescribirse a títulos variables, 10 a 50%, para ser inyectadas por la vía subcutánea o intramuscular, a dosis progresivamente crecientes, teniendo en cuenta las reacciones del sujeto.

Las vacunas heterólogas preparadas con este objeto son las vacunas antitífica, antigonocócica, antichancrellosa.

La auto y la heterohemoterapia, procedimiento que consiste simplemente en extraer de la vena del pliegue del codo una cantidad de sangre e inyectarla por vía subcutánea o intramuscular, se dosifica en término medio de 2 a 20 cc., elevando progresivamente las dosis y guardando un intervalo de 4 a 5 días entre cada inyección.

Con respecto a la transfusión de sangre puede decirse que ésta, hecha a partir de un individuo sano, sin preparación alguna, significa, además del aporte proteico, el de un cierto número de condiciones que toda sangre lleva en sí, desde el punto de vista inmunitario: existencia de anticuerpos, de elementos figurados, etc.

Una modificación de este procedimiento consiste en el empleo solamente del plasma de la sangre de un individuo con hiperinmunidad; naturalmente que la modificación significa comodidad en el empleo, ya que no se requiere la clasificación de grupos sanguíneos.

WRIGHT propuso hace tiempo aumentar las cualidades inmunizantes de la sangre de un individuo normal para ser aprovechada en el enfermo en transfusiones; es lo que se llama la inmunotransfusión.

2. **Metales.**—En otra época, diversos metales coloidales se emplearon con el mismo fin que la proteinoterapia. Evidentemente las inyecciones de manganeso, plata coloidal y otras, ejercen un efecto que semeja muy de cerca a aquel que provoca la proteinoterapia, no teniendo ventajas sobre aquella y existiendo, para algunos de los metales, un grado de toxicidad apreciable. El procedimiento tiende a ser abandonado.

3. **Infecciones terapéuticas.**—Esto se refiere a la inoculación de enfermedades diversas con el fin de influenciar la marcha de otra enfermedad. El ejemplo más característico es el de la malarioterapia en la parálisis general (pág. 726).

4. **Piretoterapia por procedimientos físicos.**—(Pág. 728).

5. **Absceso de fijación.**—Procedimiento corrientemente usado en otra época en sepsis graves, como la fiebre puerperal, endocarditis bacteriana, etc., y que hoy día va cayendo en desuso debido al advenimiento de los sulfonamidos.

Indicaciones.—Las indicaciones de la proteinoterapia son de preferencia las enfermedades infecciosas crónicas de larga evolución, donde la respuesta inmunitaria del organismo infectado se hace en forma insuficiente. En las enfermedades infecciosas agudas, el empirismo abona algunos éxitos a estos procedimientos.

Está contraindicada en la arteriosclerosis, en los alcohólicos, en las insuficiencias renal y hepática.

Bacteriófago

El descubrimiento y los primeros estudios sobre el bacteriófago fueron hechos por F. D'HERELLE. Este investigador comprobó, después de diversas investigaciones, el hecho siguiente: se trataba de una disentería bacilar a B. SHIGA; diariamente recogía algunas gotas de las deposiciones y las diluía en un tubo con caldo de cultivo que después filtraba por bujía CHAMBERLAND. Algunas gotas del filtrado estéril se vertían en un cultivo fresco de bacilos de SHIGA que colocaba en seguida en la estufa a 37°. Durante todo el período agudo de la enfermedad éstos permanecían normales, es decir, iguales a los cultivos sin filtrar. Al tercer día se produjo un fenómeno extraño: mientras que los cultivos testigos permanecían turbios, como es lo normal, el tubo que en la víspera había sido adicionado de algunas gotas de filtrado de deposiciones recogidas ese día, estaba límpido; en 12 horas todos los bacilos habían desaparecido. Pues bien, ese mismo día el enfermo entraba en convalecencia. Pensó entonces D'HERELLE, que en la convalecencia aparecía una sustancia que tenía la propiedad de disolver totalmente los bacilos disintéricos.

El líquido límpido fué en seguida filtrado por bujías y una gota de este nuevo caldo se agregó a un caldo de cultivo fresco de B. de SHIGA; 12 horas después los bacilos habían desaparecido y el líquido estaba límpido. Por pasajes sucesivos hechos en idéntica forma se mantenían idénticas facultades, a pesar de la enorme dilución que se alcanzaba (al décimo pasaje bastaba una millonésima parte de cc. para destruir todos los bacilos del tubo correspondiente). Este hecho demostró a D'HERELLE que el principio bacteriófago se reproducía durante la experiencia, pues, a pesar de las grandes diluciones y sucesivos pasajes no sólo conservaba su actividad, sino que ésta resultaba reforzada.

D'HERELLE sostiene que el bacteriófago se encuentra en el intestino de todos los animales, donde vive en simbiosis con el bacilo coli. Pero hay aún más; se ha encontrado un principio con iguales propiedades bacteriófágicas en otros humores, por ejemplo, en la serosidad de bubones pestosos en evolución curativa, en el pus de los forúnculos (estafilofagia), en hemocultivos negativos de convalecientes tíficos.

Habría, pues, varios principios bacteriófagos aislados por filtración. Hasta ahora los datos más completos se registran en el tratamiento de la disentería bacilar y de la peste bubónica. También se ha aplicado y se aconseja en la colibacilosis, estafilococias e infecciones tíficas.

Naturalmente que en estos filtrados se encuentra una enorme variedad de sustancias de la más diversa naturaleza, proteínas, productos derivados de la misma lisis de las bacterias, etc. Está en discusión hoy día tanto la naturaleza de los fagos, como su utilidad terapéutica. Uno de los más fuertes argumentos en contra de su valor terapéutico es el inevitable fracaso de los fagos en la experiencia cuidadosamente controlada en animales infectados. Para el análisis del problema nos atendremos a los trabajos de KRUEGER y SCRIBNER.

NATURALEZA Y USO TERAPEUTICO DEL BACTERIOFAGO.—

Para la revisión del asunto los autores consideran los siguientes puntos:
 1.—La naturaleza del Bacteriófago y su modo de acción sobre las bacterias;
 2.—El valor terapéutico del Bacteriófago en infecciones experimentales;
 3.—Las pruebas clínicas en favor y en contra de la utilidad del bacteriófago en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Respecto a la naturaleza del Bacteriófago. Modo de acción sobre las bacterias. Se le considera como una proteína de alto peso molecular, que

bajo condiciones óptimas de temperatura y pH ejerce su acción lítica sobre las bacterias.

Se origina de un precursor, también proteína, formado en el interior de las bacterias y sintetizado por las células en gran actividad metabólica. La bacteriofagia in vitro es espectacular, mas no así el proceso in vivo.

El Bacteriófago se inactiva por una serie de agentes químicos y físicos. En efecto, el suero sanguíneo, los leucocitos, los polisacáridos bacterianos, bacterias muertas y algunas suspensiones coloidales, tienen una acción destrófago-Bacteria.

Inyectado en el organismo animal o humano se comporta como un antígeno y estimula a los tejidos a producir antifago; este anticuerpo neutraliza las actividades del bacteriófago.

Algunas secreciones normales (jugo gástrico y bilis) son también consideradas como sustancias inactivadoras del bacteriófago.

Se acepta para el bacteriófago cierta especificidad en su acción; es decir, que un mismo bactf. no puede lisar todas las bacterias. El bactf. Coli no actuará sino frente al grupo Coli y no frente al estafilococo u otros gémenes. Esto en gran parte depende de la estructura del antígeno, en el cual deben existir ciertos componentes químicos para que se produzca la reacción bacteriófago-bacteria.

Se sabe en la actualidad que el crecimiento microbiano y la formación del bacteriófago son del todo independientes. Ambos fenómenos sólo aparentan tener una unión íntima.

MECANISMO DE ACCION.—En la actualidad no se sabe cuál sea exactamente su modo de acción. Cuatro son las hipótesis más aceptadas:

- a) La acción lítica estaría en relación con la menor virulencia del germen invasor;
- b) Aquella que actuaría estimulando la fagocitosis;
- c) Aquella que haría estimular una inmunidad específica antibacteriana del organismo infectado;
- d) Aquella que en virtud de la cual se movilizarían los mecanismos inmunizantes específicos o no específicos del organismo por los elementos no específicos que contendría el lisado bacteriano.

Las hipótesis b. c. y d. son las más importantes y combaten la teoría de que la lisis bacteriana in vivo es la reponsable de los éxitos clínicos del proceso bacteriofágico.

Relación con antivirius.—Una explicación posible de la acción del fago en aplicaciones húmedas locales es la de un antivirius de BESREDKA. Como ya lo vimos, la idea de BESREDKA es que los tejidos receptores (piel, intestino, etc.), se hacen refractarios con vacunas bacterianas o con autolizados de bacterios. Ahora bien, D'HERELLE, con su fago, consigue una inmunización de carácter local, que bien pudiera no ser otra cosa que la influencia de un proceso justamente de antivirius.

VALOR TERAPEUTICO DEL BACTERIOFAGO EN INFECCIONES EXPERIMENTALES.—No debe considerarse al bacteriófago como una simple solución acuosa de principio lítico. Por el contrario contiene en diferentes proporciones una serie de sustancias derivadas del metabolismo bacteriano que son liberadas al producirse la acción lítica. La cantidad de bacteriófago propiamente dicho es mínima, alrededor de 1 a 2 miligramos por litro. Los efectos observados por la administración de bacteriófago no pueden ser sólo atribuidos al escaso contenido en él sino a los productos derivados del metabolismo microbiano que actuarían como antígenos y que por lo tanto estimularían la inmunidad específica antimicrobiana y ade-

más a las proteínas, las cuales serían capaces de producir un shock proteico no específico.

Colocado localmente, sus posibilidades de éxito disminuyen considerablemente, debido a la acción inactivante de los tejidos inflamados.

Usado por vía inyectable, teóricamente se supone que pueda localizarse en el sitio infectado. Este hecho implicaría una afinidad manifiesta entre bacteriófago y bacterias. Se desecha este mecanismo considerando la gran dilución que sufre el bacteriófago en el medio sanguíneo, además de las sustancias inactivantes de la sangre (leucocitos) y la acción intensamente fagocitaria del sistema retículo-endotelial del hígado y del bazo. Toda esta serie de factores explicarían los fracasos obtenidos con el bacteriófago en el tratamiento de septicemias experimentales a estrepto y estafilococos.

EVIDENCIA CLINICA EN CUANTO A LA UTILIDAD DEL BACTERIOFAGO EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.—Muchos autores dudan de la eficacia general del bacteriófago en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Sólo se han podido comprobar éxitos relativos en estafilococcias localizadas y cistitis. Muchos manifiestan una razonable duda y creen que tal vez se hubieran obtenido iguales resultados con otra terapéutica.

Afecciones intestinales.—Su empleo está subordinado a las modificaciones que puede sufrir en el tractus gastrointestinal por la acción de los jugos digestivos. De aquí nace el uso del bacteriófago en combinación con alcalinos para neutralizar el jugo gástrico o por la vía rectal.

Muchos autores estiman de gran utilidad la terapia por el bacteriófago, y la instituyen por principio en muchos casos de disentería bacilar. Aún más, lo han usado con éxito en la profilaxis de la enfermedad. Usan grandes dosis por las vías bucal y rectal combinadas. Al mismo tiempo no descuidan una serie de medidas higiénico-dietéticas usuales en el tratamiento de las disenterías. Recomiendan usarlo lo más precozmente posible, aún cuando tardíamente también pueden esperarse resultados favorables.

Afecciones tíficas y paratíficas.—Los resultados obtenidos han sido muy pobres y puede afirmarse categóricamente que son inferiores aun a los de la vacunoterapia.

Cólera.—Aquí los resultados son más evidentes. Las epidemias de cólera en la India han disminuído por el uso del Bacteriófago anti vibrión colérico. Respecto a su valor profiláctico, los diferentes autores no están de acuerdo; unos afirman su ineficacia y otros, por el contrario, sostienen que reduce algo la cifra de morbilidad. Al actuar en la enfermedad misma mejora considerablemente el estado general y la toxemia.

Piodermitis.—La utilidad del bacteriófago es de lo más evidente. Autores americanos y franceses lo han usado con éxito en la forunculosis. Los resultados son:

- Forúnculos: 85% de éxito
- Forúnculos generalizados: 75% de éxito
- Forunculosis crónica: 60% de éxito.

En el ántrax, los resultados para los diferentes autores son muy irregulares; en todo caso parecen inferiores a los obtenidos por las vacunas y toxoides.

Bacteremias.—Los resultados son dudosos. En muchos casos de éxito ha faltado la comprobación bacteriológica de la septicemia. En otros, en que se ha hecho la aplicación por vía endovenosa y se ha obtenido resultado, el éxito pudo interpretarse como debido a un estímulo de la fagocitosis producido por el bacteriófago y no a la acción lítica directa sobre el germen.

Como conclusión puede decirse que hoy por hoy la Bacteriofagoterapia no es un procedimiento eficaz en este grupo de afecciones.

Supuraciones varias.—Se le ha usado en abscesos, celulitis, sinusitis, heridas infectadas, etc. Sus éxitos terapéuticos fluctúan entre un 70 a 80%. En Peritonitis agudas el bacteriófago colocado en el peritoneo dió resultados favorables en un 10%. En peritonitis tíficas se registran éxitos en el 35% de los casos. Se administra a grandes dosis después de la operación.

En supuraciones pulmonares lo han usado con éxito y lo recomiendan como un complemento de la terapéutica usada corrientemente en estas infecciones.

Algunos autores han obtenido éxitos relativos en el tratamiento de osteomielitis a estafilococo.

Infecciones urinarias.—En este grupo de enfermedades no se muestra superior a la quimioterapia (ac. mandélico y sulfanilamida y derivados). Lo aplican localmente en la pelvis renal y vejiga o bien lo usan por vía parenteral. El porcentaje de éxitos alcanza a un 30%. La administración por la vía oral falla por las diluciones que sufre en el tractus gastrointestinal por los jugos que lo inactivan.

En el tratamiento de la blenorragia los resultados obtenidos son francamente malos.

TOXICIDAD.—Los diferentes autores rechazan su inocuidad y sostienen haber observado reacciones generales intensas y graves después de la inyección, aplicación local o ingestión de bacteriófago. Trabajos experimentales han demostrado que contiene toxinas solubles capaces de explicar tales manifestaciones.

CONCLUSIONES.—Los resultados terapéuticos del bacteriófago en diferentes infecciones no justifican su empleo como un medio curativo de elección.

Actúa como una proteínaoterapia no específica, produciendo shocks indudablemente útiles en la terapéutica de las enfermedades infecciosas. Aplicado localmente provoca una movilización de los macrófagos y microfagos.

Indicaciones terapéuticas generales

Aparte de las precisas indicaciones de los procedimientos ya estudiados, cabe en toda enfermedad infecciosa y en especial en las enfermedades bacterianas o a virus, reglamentar las condiciones generales del ambiente que rodea al enfermo, con el objeto de colocarlo en la mejor situación para que ese organismo desarrolle espontáneamente y en su más alto grado sus propias defensas contra la infección.

Estas indicaciones generales se refieren en particular a la limitación de la actividad física e intelectual del enfermo, a las condiciones generales de higiene que deben implantarse, a la dieta, a la vigilancia de los síntomas que merezcan una particular atención, sea por su gravedad, sea solamente por el sufrimiento físico que producen a quien lo padece y que obligan a su corrección (medicación sintomática), y, por fin, al empleo eventual de aquellos procedimientos terapéuticos de carácter físico que puedan desempeñar un papel de valioso coadyuvante de los agentes específicos o de la medicación sintomática.

HIGIENE GENERAL.—Todo individuo que tenga una enfermedad infecciosa aguda debe ser tratado en un establecimiento apropiado (clínica),

especialmente cuando se trata de las formas infecto-contagiosas; con ello se cumplen las condiciones de aislamiento que el Código Sanitario exige. Debe vigilarse la temperatura del ambiente dentro del cuarto, la que debe oscilar entre 18 y 20°, pudiendo elevarse algo más para los enfermos con temperatura relativamente baja o enfermos de edad avanzada. Es notable la influencia que el descenso de la temperatura puede tener para las enfermedades infecciosas, sobre todo cuando su localización se hace en el aparato respiratorio. Además el cuarto debe llenar algunos requisitos de quietud: aislamiento de los ruidos de la ciudad y carencia de motivos que atraigan insistentemente la atención del enfermo, como grabados, figuras y decoraciones, que muchas veces pueden llegar a constituir motivos de delirios alrededor de temas visuales constantemente observados por pacientes febricitantes. Deben por el mismo motivo, prohibirse las visitas.

REPOSO, DIETA.—En toda enfermedad infecciosa, aguda o crónica, se requiere una limitación de la actividad del enfermo. Cuanto más grave y agudo es el desarrollo de la infección, tanto más estricto deberá ser el reposo del enfermo. Es bien sabido que la fatiga muscular disminuye la resistencia a las infecciones y es así como en la Clínica resulta ser un hecho de observación banal el estallido de infecciones latentes por simple agotamiento físico. En el desarrollo de un proceso infeccioso hay exigencias nuevas para el organismo, que no existen en el estado de salud: son las exigencias de los mecanismos de inmunidad, que necesitan de elementos nutritivos para responder con éxito a su misión formadora de leucocitos, anticuerpos, etc.; son las exigencias del metabolismo general, acelerado por la fiebre, la disnea, la taquicardia; son, por último, las exigencias de los procesos de reparación que tanta importancia cobran en el período de defervescencia y en la convalecencia. Es por todas estas razones someramente expuestas que hay conveniencia en rebajar al límite mínimo el gasto de energía por parte de la musculatura esquelética y reservarla para las impostergables necesidades del proceso de curación.

El reposo físico en su forma más severa se consigue relegando al enfermo a su lecho e imponiéndole una actitud absolutamente pasiva. Los cambios de posición, la alimentación, la toilette del enfermo, serán hechos por la enfermera o los familiares, sin intervención activa del enfermo. En la evacuación del intestino y aún en la micción, deberá ser ayudado también por la enfermera y sin que el enfermo abandone el lecho.

El reposo físico deberá tener como complemento el descanso mental del enfermo; la tranquilidad del cuarto, la prohibición de las visitas, evitando así conversaciones inoportunas, la supresión de preocupaciones de todo orden hasta donde sea posible, se cumplirán bajo la vigilancia del médico o la enfermera.

La dieta tiene, como bien se comprende por las mismas razones ya expuestas, una gran importancia. El valor calórico total deberá ser superior a la de un sujeto sano para compensar el mayor gasto y evitar con ello el consumo de las reservas tisulares. Si un individuo sano en reposo absoluto puede reducir su alimentación sin menoscabo de sus reservas a 20-25 calorías por k. de peso, en la enfermedad infecciosa habrá que elevar esta dieta a 40 y aún más calorías por k. de peso.

En cuanto a la composición misma de la dieta, ésta debe aportar una cuota razonable de albúminas, de hidratos de carbono y de grasas. También el requerimiento de albúminas es superior al del sujeto sano, desde el momento que, como ya vimos, las albúminas constituyen la materia prima de los anticuerpos que luchan contra la infección, y son indispensables en la formación de las nuevas células de los tejidos de reparación. La ración de

albúminas debe oscilar alrededor de 1-2 g. por k. de peso. La mayor parte del valor calórico de la dieta debe ser cubierto por los hidratos de carbono y el resto, en pequeña proporción, por las grasas.

En cuanto a la calidad misma de los alimentos, deben darse aquellos que sean de más fácil digestión y absorción y que no impongan, por consiguiente, un excesivo trabajo al tubo digestivo. Muy importante es que la dieta contenga una cantidad suficiente de sales, especialmente de NaCl, desde el momento que sabemos que en las enfermedades infecciosas existe constantemente una alteración del metabolismo de estos electrolitos.

Los líquidos deben darse en abundancia, porque las pérdidas de agua están considerablemente aumentadas y porque es necesario mantener a toda costa una diuresis suficiente, en ningún caso inferior a 1,5 litros. Más aún, cuando la enfermedad va a ser tratada con medicamentos del grupo de los sulfonamidos, hay interés en forzar esta diuresis a volúmenes más altos, con el objeto de evitar la precipitación de la droga en la orina.

Las vitaminas juegan un papel importante. Su consumo aumenta paralelamente con el aumento del metabolismo y si a esto se agrega que en muchos casos existen serias dificultades para una alimentación apropiada, se tendrá justificado el empleo de concentrados de vitaminas para enriquecer así la dieta alimenticia. De todas las vitaminas, las más importantes, por el extraordinario consumo en el curso de las infecciones, son la vitamina C y el complejo vitamínico B (para mayores detalles sobre este asunto, véase el Capítulo Vitaminas).

Es frecuente que en el período de iniciación o de estado de las enfermedades infecciosas se observe intolerancia del tubo digestivo para la alimentación, inapetencia muy marcada, estado nauseoso, vómitos y diarreas. Si tal cosa sucede, es necesario reemplazar en parte la alimentación por soluciones de glucosa y de NaCl isotónicas por las vías parenterales.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.—En principio el tratamiento sintomático es inaceptable y si llega a tener indicación es sólo como complemento del tratamiento de fondo, especialmente del tratamiento específico. No hay ninguna conveniencia en generalizar el empleo de las medicaciones sintomáticas, que muchas veces no hacen otra cosa sino perturbar o interferir seriamente en el desarrollo espontáneo de las defensas del organismo. Por esto debe quedar bien establecido que sus indicaciones sólo se refieren a un determinado número de síntomas, que, por su gravedad, amagan la vida del enfermo y que por su naturaleza representan un sufrimiento o padecimiento para el enfermo, que en algunos casos puede ser atenuado o suprimido sin menoscabo de su estado general.

Entre los síntomas que pueden ser combatidos sintomáticamente enumeramos los siguientes:

1. **DOLOR.**—Las cefaleas, muchas veces de gran intensidad, la punta de costado en la neumonía, el dolor de los flegmones, abscesos, etc., pueden de costado en la neumonía, el dolor de los flegmones, abscesos, etc., puede y debe ser modificado por el empleo de medicamentos analgésicos, máxime que, como ya lo hemos visto, no existe contraindicación al empleo conjunto de éstos y de los medicamentos del grupo de los sulfonamidos.

2. **INSOMNIO, DELIRIO, AGITACION.**—Son síntomas que no sólo producen la lógica alarma de los familiares, sino que tienen además en el enfermo una influencia nociva, porque la mayoría de las veces se traen a producir en una agitación motora que viene a anular justamente una de las prescripciones básicas del tratamiento, que es el reposo. Estos síntomas deben ser modificados con el empleo de los medicamentos sedantes del sistema nervioso, pudiendo emplearse desde los bromuros y barbitúricos hasta

la morfina misma si fuera necesario (sobre la manera de prescribirlos enviamos al lector al Capítulo XIX).

3. INSUFICIENCIA CIRCULATORIA.—Puede presentarse con los caracteres de insuficiencia central o periférica; pero es justamente esta última forma la más frecuente, siendo de excepcional observación la insuficiencia cardíaca propiamente dicha. Por acción de las toxinas microbianas sobre el sistema nervioso, en especial sobre los centros vasomotores, se genera el colapso. El tratamiento apropiado consiste en el empleo de los medicamentos que elevan la actividad de los centros deprimidos (analépticos), cuyos representantes más comunmente usados son: el cardiazol, la coramina y los derivados solubles del alcanfor. Pueden también modificarse estas condiciones circulatorias por el empleo de medicamentos que actúan en la periferia y que resultan especialmente útiles en el fracaso agudo de la circulación periférica (solución inyectable de adrenalina, Veritol, etc.).

Igualmente puede usarse la fleboclisis gota a gota de la solución isotónica de glucosa, 2 a 3 litros en las 24 horas, a la que puede agregarse 1 mg. de clorhidrato de adrenalina por cada litro.

La insuficiencia cardíaca misma es una complicación rara en el curso de las enfermedades infecciosas y en general no se produce sino cuando existe previamente un estado latente o cuando la enfermedad infecciosa aparece como una enfermedad intercurrente en una insuficiencia cardíaca. Naturalmente que tal caso debe ser tratado con los medicamentos cardiotónicos. Soamente cabe señalar aquí la disminución de la eficacia de éstos cuando se emplean en individuos febricitantes lo que obliga a elevar las dosis por sobre lo habitual. El medicamento más apropiado para estos casos es indudablemente la estrofantina por la vía endovenosa, calculando como dosis media simple 0,5 mg. (el doble de la dosis usual).

4. ANEMIA Y OTRAS ALTERACIONES HEMATOLOGICAS.—También se presentan con alguna frecuencia en el curso de las enfermedades infecciosas, pudiendo ser de responsabilidad directa de la infección o de los medicamentos empleados. El tratamiento eficaz es la transfusión sanguínea, que encuentra justamente en este aspecto su mejor indicación. Si puede haber dudas en la apreciación de la utilidad de la transfusión sanguínea en las enfermedades infecciosas con tasas normales de hemoglobina, no puede haberla ya más cuando la enfermedad coexiste con un grado acentuado de anemia. Es indudable que las condiciones generales del enfermo mejoran considerablemente y en estricto paralelismo con la mejoría del cuadro sanguíneo, y si a esto se agrega que la transfusión es también recurso eficaz para la corrección de la insuficiencia circulatoria periférica, viene a resultar por esta triple indicación un procedimiento que debe ser siempre tenido en cuenta.

5. TRASTORNOS GASTRO-INTESTINALES.— Náuseas, vómitos, constipación o diarreas. Contra la intolerancia gástrica persistente y los vómitos incoercibles no hay tratamiento local eficaz. La mejor conducta es la supresión de la alimentación por la vía oral y su reemplazo temporal por soluciones isotónicas de glucosa o de NaCl por las vías rectal, subcutánea y aún intravenosa. Al cabo de algunos días puede reiniciarse la alimentación del enfermo por la vía oral con pequeñas cantidades de alimentos, papillas espesas, hasta volver al régimen primitivo.

Las diarreas deben ser combatidas. Muchas veces basta una modificación cualitativa de la dieta para conseguirlo; haciendo ensayos y tanteos de supresión de las grasas o dando de preferencia los hidratos de carbono menos fermentescibles, aumentando la ración de albúminas se consigue con mucha frecuencia estos resultados. En otros casos habrá que incorporar

al tratamiento algunos medicamentos adsorbentes o astringentes (carbón, tanino, bismuto, opio).

6. FIEBRE.—La fiebre debe ser respetada cuando se desarrolla dentro del margen habitual a la enfermedad infecciosa. Solamente obligan a un tratamiento antitérmico las hiperpirexias y aquellas fiebres que, siendo menos altas, sean mal toleradas debido a la sensibilidad especial del enfermo.

El procedimiento eficaz para combatir la hipertermia es la Hidroterapia, en la forma de baños, envolturas frías, abluciones y sobre todo la bolsa de hielo a permanencia en la cabeza, en el tórax y en el abdomen. En algunos casos, pero sólo algunos, será necesario emplear los medicamentos propiamente antitérmicos (aspirina, piramidón), a dosis moderadas.

7. DIVERSOS PROCEDIMIENTOS FISICOS, como la diatermia, Fofto y Actinoterapia, etc., pueden tener cabida en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, como calmantes del dolor, modificadores de la temperatura, etc. A excepción solamente de la Actinoterapia de la erisipela, todos tienen el carácter de simples coadyuvantes.

8. OXIGENOTERAPIA.—Véase pág. 281.

INFECCIONES NEUMOCOCICAS

Neumonía

GENERALIDADES.—La neumonía es la inflamación aguda del parénquima pulmonar producida en el 90% de los casos por el neumococo. Es generalmente una enfermedad primitiva; pero puede presentarse también como una enfermedad secundaria.

Existen 32 tipos de neumococos, siendo los más frecuentes los tipos I y II, causantes de más del 50% de las neumonías primitivas; pero sólo son responsables del 10% de los casos de forma secundaria y de bronconeumonía.

El diagnóstico etiológico de la afección y del tipo de neumococo debe hacerse por el examen del desgarró y si no hay desgarró, por el estudio del exudado faríngeo o por el hemocultivo. Muchas veces es necesario hacer la inoculación del desgarró o del exudado faríngeo en la laucha para obtener una cantidad suficiente de gérmenes que permita la tipificación por el procedimiento de NEUFELD. El hemocultivo positivo después de las 24 horas de enfermedad, además del valor diagnóstico ya señalado, tiene una importancia pronóstica considerable, ya que la mortalidad de las formas con bacteremia es cuatro a cinco veces superior a la mortalidad general de la neumonía y desde el punto de vista terapéutico indica una mayor necesidad de anticuerpos.

TRATAMIENTO ESPECIFICO.—Dispone de la quimioterapia y de la sueroterapia, que pueden emplearse solas o asociadas.

1. QUIMIOTERAPIA.—Los sulfonamidos más eficaces contra el neumococo son la sulfapiridina y el sulfatiazol; les sigue en actividad la sulfadiazina.

La quimioterapia está indicada en todos los casos por: a) eficacia en todos los tipos de neumococos; b) gran facilidad de manejo, con evidentes ventajas frente a las dificultades técnicas de la sueroterapia; c) bajo costo del medicamento, en comparación con el alto precio de la sueroterapia; d) no es totalmente ineficaz en neumonías producidas por otros gérmenes.

Debe preferirse el sulfatiazol a la sulfapiridina por: a) teniendo por lo

menos igual eficacia, aquel es mejor tolerado por el estómago; b) porque otros accidentes tóxicos son también menos frecuentes, a excepción de la fiebre de droga y de la erupción cutánea, y c) porque no se conjuga en tan alto grado como la sulfapiridina.

Hecho el diagnóstico y completado cada vez que sea posible con la titulación del neumococo por el procedimiento de NEUFELD, para disponer así de una noción necesaria en el caso eventual de empleo de la sueroterapia, el tratamiento debe iniciarse de inmediato.

Esquema del tratamiento. Dosis inicial (oral): 4 g. Dosis siguientes (oral): 1 g. cada cuatro horas, día y noche, hasta 72 horas después de la defervescencia térmica.

En los casos muy graves se dará una dosis inicial de sulfatiazol sódico o de sulfapiridina sódica, en solución al 5% en agua destilada, a razón de 6 cg. por k. de peso, por la vía intravenosa.

En los enfermos que no pueden recibir sulfatiazol por la boca, se hará el tratamiento por la vía intravenosa con la misma solución. La dosis inicial de sulfatiazol sódico o de sulfapiridina sódica debe ser de 4 g. y las dosis siguientes, de 2 g. cada seis horas; pero la administración oral debe instaurarse en cuanto sea posible.

En los niños la dosis inicial debe calcularse a base de 20 cg. por k. de peso; las dosis siguientes son de 20 cg. por k. de peso por 24 horas, divididas en seis partes (cada 4 horas).

Respuesta al medicamento.—En la gran mayoría las cosas suceden en la forma siguiente: durante las primeras 24 horas las condiciones generales del enfermo son las mismas que al iniciar la cura. La defervescencia térmica se produce, en término medio, al cabo de este tiempo, aún cuando debemos señalar que no es raro ver un efecto precoz, defervescencia térmica a las ocho o doce horas de iniciado el tratamiento.

La mayoría de las veces la temperatura cae de un modo brusco, de 39 o 40° a 36° en 4-5 horas. Establecida ya la apirexia, comienzan a regresar los demás síntomas: se reduce la taquicardia, disminuye la disnea, aumenta paulatinamente la diuresis (en general no se observan crisis de poliuria) y los signos físicos del block neumónico también regresan. Conjuntamente se comprueba una disminución de la leucocitosis.

El promedio de dosis de medicamento necesario para alcanzar la defervescencia térmica es de 10 a 12 g. y el promedio de dosis total para la cura completa es de 30 a 40 g.

Si no hubiere respuesta al medicamento, esto puede ser debido: a) insuficiente absorción; b) sulfatiazol-resistencia. Para dilucidar este punto se procede a la titulación del medicamento en la sangre. Si bien es cierto que no existe un estricto paralelismo entre la cantidad de droga libre (no conjugada) en la sangre circulante y los resultados terapéuticos alcanzados, hay, sin embargo, una relación que permite establecer, teóricamente al menos, que se necesitan por lo menos 4 mg. % para tener real efecto antineumocócico. En consecuencia, si la cifra que arroja la titulación del medicamento en la sangre es inferior, se procederá a reforzar el tratamiento con una inyección intravenosa de la sal sódica, en la forma ya indicada, a dosis de 6 cg. por k. de peso. Basta una sola dosis para elevar rápidamente las tasas circulantes del medicamento hasta el nivel eficaz y alcanzar los resultados deseados.

Si las cifras circulantes fueren suficientes (por encima de 4 mg. % o francamente altas (10 mg %, por ejemplo) como para no dejar dudas sobre una buena absorción, hay que concluir que estamos frente a una forma de resistencia medicamentosa. Aparte de la continuación del trata-

miento quimioterápico, se impone entonces la asociación con la sueroterapia.

Aparte de la indicación anterior, el tratamiento asociado sulfatiazol más suero antineumocócico, está indicado perentoriamente, pero siempre que se trate de un tipo de neumococo que posea suero, en: 1.—Neumonías en enfermos de edad avanzada, pasados los 50 años; 2.—Neumonías en la mujer embarazada y en la primera semana del puerperio; 3.—Neumonías con focos muy extensos y múltiples; 4.—Neumonías con bacteremia, especialmente después de las 24 horas.

No constituyen contraindicación para el empleo del sulfatiazol o la sulfapiridina ni la ictericia, ni las cardiopatías descompensadas, ni la leucopenia. Solamente antecedentes de hipersensibilidad a estas drogas obligan a la circunspección; todo paciente que haya tenido una reacción tóxica a un sulfonamido puede presentar una segunda y aun más grave reacción, si se le prescribe nuevamente cualquier droga del grupo. Antes de contraindicar definitivamente su empleo, se aconseja dar una pequeña dosis de prueba, 10 a 20 cg., y observar al paciente por 12 horas antes de instaurar una terapia enérgica. El enfermo debe ser seguido muy de cerca para interrumpir la droga inmediatamente que aparezca cualquiera manifestación tóxica. Además, con o sin antecedentes de intolerancia, la interrupción del tratamiento se plantea desde el momento en que aparecen anemia grave, ictericia, neutropenia marcada y vómitos incoercibles (éstos sobre todo en la administración por vía parenteral). Si aparece fiebre después de la defervescencia térmica y durante el tratamiento con sulfatiazol o cualquiera de sus derivados, la droga debe ser interrumpida inmediatamente, a menos que se demuestre claramente que la fiebre es debida a una recidiva de la infección.

Siempre que la droga haya sido interrumpida por cualquiera de los motivos arriba anotados, debe forzarse la diuresis con la administración de líquidos (hasta 5 l. diarios) con el objeto de acelerar la eliminación.

Resultados generales. Mortalidad.—La mortalidad general de la neumonía hasta el año 1938 oscilaba alrededor del 30%. Esta cifra es la que arrojan las estadísticas norteamericanas. Aproximadamente, la misma cifra de mortalidad, con algunas variaciones anuales, existía entre nosotros (ALESSANDRI y ARMAS). En los tres años precedentes a la aparición del M. & B. 693, la mortalidad se redujo aproximadamente en 8-10% como resultado del tratamiento quinínico parenteral a altas dosis, muy en boga en esa época. Las cosas cambiaron fundamentalmente con la llegada de la sulfapiridina en 1938. La reducción de la mortalidad en las estadísticas norteamericanas, arroja cifras de 4% (LONG y colaboradores), 8,5% (PLUMMER); 4% (JANNEY); 11,9% (FLIPPIN), etc. En nuestro país, las cifras anotan un mayor descenso todavía, correspondiendo al conjunto de Servicios Hospitalarios de Santiago una mortalidad global del 2,2%; si se toma el conjunto de las estadísticas publicadas en los diversos países ha descendido a 5,5%. Nuestras estadísticas con sulfatiazol son todavía reducidas, en comparación con sulfapiridina. Reproducimos un cuadro comparativo de los resultados obtenidos con ambas drogas, tomado de FLIPPIN y colaboradores. Esta estadística se refiere a 200 casos tratados con cada uno de los medicamentos; da, para todos los tipos de neumococos, el resultado siguiente:

| | Sulfapiridina (mortalidad corregida) | Sulfatiazol |
|-----------------|---|-----------------|
| Todos los casos | 11,9% (sobre 200) | 11% (sobre 200) |
| Con bacteremia | 45 % (sobre 24) | 22% (sobre 31) |

2. SUEROTERAPIA. SUERO ANTINEUMOCOCICO.—El suero antineumocócico se obtiene por inmunización del caballo y del conejo. Entre nosotros, el Instituto Bacteriológico de Chile prepara exclusivamente sus sueros en caballo. Se somete al animal a una larga y cuidadosa inmunización con cultivos muertos y vivos de neumococos. Se controla el suero por su poder de aglutinación y protección de la laucha a varias dosis letales de un determinado tipo de neumococo. Se considera como prueba de protección suficiente cuando 0,2 cc. de este suero protegen regularmente contra por lo menos 0,1 cc. de cultivo de una virulencia tal que 0,000001 cc. de un caldo de cultivo de 18 horas mata a una laucha de 20 g. en 8 horas. Se sangra entonces el animal y el suero se concentra por el método de KIRKBRIDE de manera que por cada cc. se obtengan 1.200 a 1.500 unidades protectoras. Hay que hacer presente que estos sueros son de tipo monovalente, es decir, que tanto la inmunización como la capacidad de protección se hacen solamente frente a un tipo de neumococo. Existen sueros eficaces para los tipos I, II y VII entre nosotros y en el extranjero se preparan además sueros eficaces, especialmente en conejos, contra los tipos V, VII, VIII y XIV.

La F. Ch. III provee: suero antineumocócico. Se obtiene de animales del Género Equus inmunizados contra los diferentes tipos del *Diplococcus pneumoniae*.

Como el 62% de las neumonías es producido por los neumococos I, II y VII, resulta que, por lo menos en Chile, el 62% de las neumonías es susceptible en principio de ser tratado con sueros.

Los neumococos virulentos forman, posiblemente como constituyente de su cápsula, un polisacárido específico que se encuentra en grandes cantidades en sus cultivos y en los humores de los sujetos infectados (sangre, orina y otros líquidos orgánicos). Estos polisacáridos se combinan específicamente con los anticuerpos proporcionados por el suero, siempre que éstos hayan sido preparados con el neumococo homólogo. La especificidad, como ya lo manifestamos, es estricta y revela la necesidad de la tipificación del germen causal antes de proceder a su empleo. Desde el momento en que un foco microbiano neumocócico se constituye, se produce una intensa liberación de esta sustancia característica de su metabolismo; el polisacárido es posiblemente la resultante de una síntesis operada por un proceso fermentativo en la célula microbiana.

Si se analizan por un momento los factores que intervienen en la defeción espontánea de la enfermedad, como sucede en el 70% de los casos, se verá que ésta se produce en el término medio de los casos al séptimo día. A partir del quinto día, los anticuerpos aumentan considerablemente en la sangre y si se hacen mediciones de las tasas de los mismos, se encuentra en general en el momento de la crisis, esto es, al séptimo día, una tasa de unidades que fluctúa alrededor de 20 por cc.

La sueroterapia desempeña justamente este papel, esto es, anticipa este plazo en tal forma que en la sangre circulante se concentra una cantidad de anticuerpos suficiente para provocar precozmente la crisis. También puede servir esto como una noción sobre la posología necesaria para obtener este resultado. Partiendo de un volumen de sangre circulante de 5 litros, habrá que dar teóricamente 100.000 unidades (5.000 x 20) para obtener este efecto terapéutico, suponiendo una ausencia completa de anti-

cuerpos formados por el enfermo; pero la realidad es que hay que dar una cantidad mayor, pues una parte considerable del suero se consume en la neutralización del polisacárido ya fijado (además del polisacárido circulatorio que la dosis media de suero se calcula en 200.000 unidades para los casos corrientes de neumonía).

Vías de administración y dosis.—La vía de elección para el empleo de la sueroterapia en la neumonía es la vía endovenosa, en razón de que los resultados son tanto mejores cuanto más precozmente sea empleada y de que sólo la vía endovenosa procura una inmediata elevación de las tasas de anticuerpos circulantes. Consideramos que si la administración se hace por la vía intramuscular, que es la vía que le sigue en rapidez de absorción, se requieren 24 horas como mínimo para alcanzar la tasa máxima de anticuerpos circulantes. Por último, aunque se trata de un factor de menos importancia, el tratamiento sueroterápico es muy caro y el empleo de otras vías obliga por lo menos a duplicar (tal vez a cuadruplicar) las dosis para mantener la eficacia. Estas otras vías, intramuscular especialmente, están indicadas en los niños, en los individuos de edad muy avanzada y en sujetos atópicos, en los cuales hay que temer el estallido de violentas reacciones.

Para la vía intravenosa, la posología se regula según la edad y según la gravedad de la infección. La dosis media, en los casos de empleo precoz es de 200.000 unidades, alrededor de 150 cc. del suero de caballo preparado por el Instituto Bacteriológico de Chile. En los casos tratados tardíamente se requieren, como dosis media, 300.000 unidades. A estas primeras dosis deben seguirse una o más inyecciones de 100.000 unidades cada 8 horas, si la primera dosis resulta ineficaz. En realidad, existen también algunas variaciones según el tipo de neumococo en causa; así, por ejemplo, los tipos I y V requieren dosis sensiblemente menores; los tipos II, VII y VIII exigen las dosis más altas.

La posología para los niños es, de 2 a 15 años, hasta la mitad de las dosis anotadas.

Para proceder al tratamiento sueroterápico hay que hacer previamente las investigaciones sobre la sensibilidad del sujeto al suero (oftalmorreacción) y proceder a la inyección comenzando por cantidades pequeñas para continuar con dosis progresivas, según ya lo indicamos anteriormente.

Respuesta a la sueroterapia.—Al cabo de un plazo más o menos constante (30 a 45 minutos después de la primera inyección), se presenta calor (chill de los americanos), palidez e hipertermia. La duración de este fenómeno es ordinariamente breve (20 a 30 minutos). Una vez terminado, el enfermo comienza a sudar y se inicia la defervescencia. La temperatura desciende más o menos rápidamente, el enfermo declara que se siente mejor, transpira profusamente y se tiene toda la impresión de estar frente a una crisis espontánea de neumonía. En general y a diferencia de los resultados alcanzados con la quimioterapia, con la sueroterapia el conjunto de modificaciones del cuadro clínico se hace simultáneamente. No se trata ya solamente de una defervescencia térmica, sino de una verdadera crisis: la disnea se modera hasta desaparecer, la ventilación pulmonar se hace en buenas condiciones, una crisis de poliuria se desencadena y el enfermo experimenta una sensación de bienestar que le permite muchas veces sumir-se en un sueño profundo después de uno o más días de insomnio invencible. Estos resultados se alcanzan también más precozmente que en el caso de la quimioterapia: generalmente a las 8-10 horas de la iniciación del tratamiento.

Resultados generales.—La reducción de la mortalidad de la neumonía por la sueroterapia es un argumento concluyente. En Chile, en el conjunto de los Servicios Hospitalarios de Santiago (estadística de ARMIJO), la mortalidad fué de 3,5% para las neumonías tratadas antes del 5.º día y para los casos tratados más precozmente, antes del 3.er día, la mortalidad fué de 0%. La mortalidad general del grupo en nuestro país oscila alrededor del 7,1%.

Apreciación general e indicaciones.—El tratamiento sueroterápico, con toda la eficacia demostrada en las líneas precedentes, es un procedimiento que hoy día está relegado a ser empleado en combinación con la quimioterapia solamente en las neumonías excepcionalmente graves, como son las de los ancianos, de la mujer embarazada, bacterémicas y sulfamido-resistentes.

En realidad, la sueroterapia exclusiva en la neumonía no tiene sino una indicación y, por consiguiente, su empleo es excepcional: son los casos de hipersensibilidad a los sulfonamidos y donde todavía la prueba terapéutica, con una nueva y pequeña dosis del medicamento, demuestra realmente que se está frente al peligro inminente de desencadenar fenómenos tóxicos al insistir en esta clase de tratamiento. Para todos los demás casos, la quimioterapia representa el tratamiento de elección porque, como ya lo vimos, ofrece una eficacia semejante a la de la sueroterapia (deducida de las estadísticas generales de mortalidad), porque, a diferencia de la sueroterapia, tiene aplicación en las neumonías a cualquier tipo de neumococo, porque su técnica es mucho más simple y porque el costo del tratamiento es notablemente inferior.

En los tratamientos combinados sueroterapia-sulfatiazol, las dosis del primero son más bajas que en el tratamiento sueroterápico exclusivo; basta en general una dosis de 100.000 unidades de suero, en combinación con el sulfatiazol, para obtener buenos resultados. El tratamiento combinado obliga más que nunca a forzar la administración de líquidos y a una mayor exigencia en lo que se refiere a la diuresis.

CUIDADOS GENERALES Y TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS.

El enfermo deberá permanecer en cama en el más completo reposo; deberá vigilarse la temperatura de la pieza, regulándola alrededor de los 18 a 20º y en lo posible regulando también el grado higrométrico. Una temperatura demasiado baja con un grado higrométrico también bajo molestan al enfermo y favorecen los accesos de tos. Diariamente deberá hacerse el aseo de la piel del enfermo con fricciones de suero salino o de alcohol diluido. El aseo de la boca deberá también ser vigilado.

La dieta del enfermo será preferentemente líquida y en su preparación deben tenerse en cuenta las preferencias individuales. Tratándose de una enfermedad de corta evolución no tiene mucha importancia el valor calórico total de la dieta, ni sus componentes.

El mayor interés tal vez reside en un aporte suficiente de **cloruro de sodio**, para que de este modo el organismo disponga de la cantidad necesaria de este elemento, en circunstancias que, como sabemos, se produce una fuga de cloruro de sodio hacia el block neumónico con el consiguiente descenso de la cioremia.

Debe asegurarse el vaciamiento intestinal diario que, por lo demás, es el mejor procedimiento para combatir el timpanismo. Si no hay evacuación espontánea, se indican enemas evacuantes de cloruro de sodio en solución ligeramente hipertónica: 1/4 de litro de agua tibia con una cucharada de postre de sal fina.

Contra la puntada de costado que muchas veces dificulta seriamente la oxigenación de la sangre por la limitación de la respiración y por el su-

frimiento que significa, hay que emplear **analgésicos**, aspirina y aún morfina si fuera necesario. Esta última, sobre todo, está indicada por la noche, de modo de calmar el dolor y facilitar el sueño del enfermo. Muchos médicos aconsejan el empleo de la diatermia contra la puntada de costado. En realidad, el procedimiento puede dar buenos resultados, pero debe ser empleado con cautela sobre todo en los casos con hipertermia: una temperatura superior a 39º constituye una contraindicación.

Oxigenoterapia.—Representa un procedimiento de máxima utilidad y que debería incorporarse rutinariamente al tratamiento de todos los neumónicos; debe hacerse con la máscara de BOOTHBY que permite al enfermo permanecer ininterrumpidamente bajo una atmósfera de oxígeno regulada aproximadamente al 40% con aporte de 4 l. por minuto. Esta máscara permite al enfermo hablar y recibir alimentos sin interrumpir la oxigenoterapia.

La **vigilancia del sistema circulatorio** debe merecer una atención preferente. El colapso es una manifestación de las formas graves de la enfermedad y obliga al empleo de analépticos y de adrenalina.

Es excepcional la falla central del sistema circulatorio y es por esto que el uso rutinario de cardiotónicos no es aceptable; están indicados solamente en los casos en que ella se produce. Están ya muy distantes los tiempos en que la digital formaba parte obligada del tratamiento de la neumonía: se ha visto claramente que la digital no aporta beneficio alguno a estos enfermos y que, por el contrario, y de acuerdo con el conocimiento que tenemos sobre el modo de acción de la droga, ésta durante el período febril de la enfermedad en inoperante, a lo cual hay que agregar que siendo una droga acumulativa, una vez producida de defervescencia térmica, actúa sobre el miocardio en dosis masiva provocando fenómenos tóxicos inconvenientes desde todo punto de vista; cuando es necesario combatir una insuficiencia propiamente cardíaca en el curso de una neumonía, debe recurrirse a la estrofantina endovenosa, a mayores dosis que las habituales para la insuficiencia cardíaca de sujetos no febricitantes (dosis media de 0,5 mg.).

En la agitación, delirio, insomnio, están indicados los **sedantes** (fenobarbital soluble, por ejemplo); si estos estados se presentan en un alcoholico (delirium tremens) se administrarán pequeñas dosis de alcohol.

CONVALECENCIA.—Una vez alcanzada la curación de la neumonía, el enfermo debe permanecer en cama. Si en un período de 6-7 días ningún incidente de importancia aparece, el enfermo abandonará el lecho dentro de su cuarto y progresivamente se le autorizará una mayor actividad que en ningún caso deberá significar la vuelta al trabajo antes de 3-4 semanas.

COMPLICACIONES.—Con alguna frecuencia, después de producida la curación de la neumonía, se comprueba una febrícula que no corresponde a la evolución de proceso patológico alguno, que dura 24 a 48 horas y que no tiene otra importancia que la de obligar al médico a explorar de una tenacidad a su enfermo, con el objeto de averiguar la existencia de una complicación verdadera. Entre éstas, la más importante es seguramente el empiema.

EMPIEMA PLEURAL.—La neumonía en realidad evoluciona con la formación de una cantidad variable de líquido en la cavidad pleural; pero la suerte de este derrame es la absorción. Casos hay en que el derrame se prolonga sin absorberse y en que aumenta después de la crisis. La punción exploradora demuestra si se trata de un líquido serofibrinoso o purulento. El cultivo del mismo líquido demuestra además la existencia del neumococo. En los enfermos tratados con sulfonamidos, no es raro encon-

trar derrames de aspecto purulento, pero bacteriológicamente asépticos. Estos derrames, lo mismo que los derrames serofibrinosos, no requieren tratamiento especial y la reabsorción espontánea es la regla.

El empiema propiamente dicho, es decir, el derrame pleural purulento o con desarrollo de gérmenes al cultivo, debe ser tratado quirúrgicamente. La punción evacuadora de una parte del líquido puede bastar en algunos casos para provocar la absorción del resto. Si, de acuerdo con la evolución posterior del derrame, éste no manifiesta tendencia a desaparecer, habrá que proceder a un drenaje permanente, que en general no requiere resección costal. Sobre la influencia de los sulfonamidos en estos casos, cabe advertir que no tienen acción, lo que está de acuerdo con la manera de actuar de estos medicamentos en los procesos supurados y colectados. Solamente será el caso proceder al drenaje quirúrgico, con lavados de la cavidad pleural con sulfapiridina sódica o sulfatiazol sódico, aunque el procedimiento tiene el grave inconveniente de la formación de adherencias pleurales firmes, con retracción posterior.

Otras complicaciones como la peritonitis, la artritis, la pericarditis, serán sometidas a las mismas normas de tratamiento.

MENINGITIS NEUMOCOCICA.—La meningitis neumocócica es una enfermedad extraordinariamente grave, que puede presentarse como una localización primitiva del neumococo o como una complicación. Antes de la era de DOMAGK podía contarse en la literatura mundial no más de una cincuenta de casos que habían sobrevivido a esta infección. Con el empleo de los modernos agentes quimioterápicos, la mortalidad general ha mejorado de un modo apreciable, pudiendo estimarse una reducción al 50%.

El diagnóstico clínico debe ser rubricado por la identificación del germen en el líquido céfalo-raquídeo y, de ser posible, por la tipificación del neumococo.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS NEUMOCOCICA (HODES).

| Via | DIAS | | | | | | | | |
|--------------|---|---|--------|--------|--------|-------|-------|------|------|
| | 1º | 2º | 3º | 4º | 5º | 6º | 7º | 8º | 9º |
| Intravenosa. | Primera inyección: 0,10 x K. = 7 g Cuatro inyecciones de 0,03 x K. = 8,4 g | Cuatro inyecciones 0,03 x K. = 8,4 g | idem | idem | idem | | | | |
| Bucal | Primera dosis: 10 g. más 2,5 g. en cuatro dosis = 10 g. | Cuatro dosis de 2,5 g. c/u = 10 g. | idem | idem | idem | idem | idem | idem | idem |
| Dosis | 35,4 g. | 18,4 g. | 18,4 g | 18,4 g | 18,4 g | 10 g. | 10 g. | 10 g | 10 g |

La base del tratamiento descansa en el empleo de los sulfonamidos (sulfapiridina) a grandes dosis y utilizando diversas vías simultáneamente; aún cuando no se puede decir que hay un criterio uniforme sobre la manera de proceder, los trabajos de HODES permiten formarse un juicio.

El medicamento de elección es la sulfapiridina en razón de su actividad antineumocócica y de su difusibilidad al líquido céfalo-raquídeo. El tratamiento se inicia con una dosis oral de 6 a 12 g. según la edad y el peso del sujeto. más la administración intravenosa de sulfapiridina sódica a la dosis de 10 cg. por k. de peso, en solución al 5% en agua destilada. Se continúa dando por la vía oral 4 g. cada 6 horas y se renuevan también las inyecciones intravenosas cada 6 horas, a dosis de 3 cg. por k. de peso. En el primer día recibe así el enfermo dosis de 30 g. o más y en los días siguientes, 16 a 18 g. El tratamiento debe continuarse inalterable en tanto que hayan transcurrido por lo menos 48 horas después de la primera punción con líquido céfalo-raquídeo estéril. A partir de este momento se continúa el tratamiento con dosis menores, 10 g. diariamente, empleando las vías oral e intravenosa, hasta la curación completa.

Sueroterapia.—Con respecto a la sueroterapia, aparte de la limitación lógica que significa la falta de sueros monovalentes para un buen número de tipos de neumococos, existe la dificultad de que los anticuerpos introducidos por cualquiera vía que no sea la raquídea, encuentran una barrera más o menos infranqueable en las meninges, y, por consiguiente, obligan a la inyección por esta vía, lo cual, como bien se comprende, también tiene dificultades, siendo la más importante los pequeños volúmenes que la vía permite. Pero sobre esta consideración es necesario hacer otra. Ya hemos visto en el capítulo general sobre Sueroterapia cómo, para que este tratamiento ejerza su efecto, es necesaria la presencia de complementos, presentes en la sangre, pero ausentes en el líquido céfalo-raquídeo. Habría que obviar esta dificultad agregando al suero específico un cierto volumen de suero sanguíneo corriente que aporta este complemento. Es por estas consideraciones que la sueroterapia de la meningitis neumocócica tiene un interés muy limitado y tiende en la actualidad a ser substituída totalmente por la quimioterapia masiva.

Como complemento del tratamiento específico, se hará una hidratación forzada del enfermo. El aporte de líquidos deberá en estos casos fluctuar alrededor de 5 litros por 24 horas. La importancia de este factor no puede pasar desapercibida, desde el momento que el organismo va a recibir dosis fenomenales de una droga que puede precipitar con formación de cristales en la orina.

INFECCIONES ESTREPTOCOCICAS

El estreptococo hemolítico anida habitualmente en el anillo linfático de WALDAYER. La exacerbación de los gérmenes focalizados en estos tejidos puede llegar a la bacteremia y a la producción de metástasis alejadas, dando lugar a la aparición de cuadros infecciosos generalizados o localizados. Las formas más corrientes son: la tonsilitis folicular (angina colizada), la angina de LUDWIG, otitis y mastoiditis estreptocócicas, el flegmón o celulitis, la osteomielitis estreptocócica, la erisipela, la fiebre puerperal, la meningitis y, por fin, la escarlatina.

El tratamiento de la mayoría de estas formas, dada la comunidad de agente etiológico, puede considerarse en grupo, atendiendo más que a la localización y modalidad de la infección, a la gravedad del cuadro clínico.

TRATAMIENTO DE LAS FORMAS LEVES Y MEDIANAS DE LAS INFECCIONES POR ESTREPTOCOCO HEMOLITICO, TALES COMO LA TONSILITIS, CELULITIS.—(Este esquema está tomado de Chemotherapy for Infectious Diseases and other Infections, del Committee on Chemotherapeutic and other Agents of the Subcommittee on Infectious Diseases of the Division of Medical Sciences National Research Council); Tratamiento específico: sulfanilamida. Se recomienda como la droga de elección. Dosis inicial (oral), 2 g.; dosis siguientes: 1 g. cada 4 horas, día y noche, hasta que hayan transcurrido 5 días de temperatura normal (las dosis siguientes deben ser modificadas después de 48 horas de temperatura normal al criterio del médico). Después suspender la droga.

OTITIS MEDIA.—Esta infección es causada generalmente por el Estreptococo hemolítico; pero también puede ser producida por el neumococo y otros gérmenes en casos especiales. El cultivo bacteriológico debe hacerse con el objeto de esclarecer el agente infectante. El tratamiento debe hacerse como se ha indicado en el párrafo anterior. Si el agente causal es el neumococo se substituye la sulfanilamida por sulfatiazol, debiendo ser las dosis de 1 g. cada 4 horas, día y noche, hasta que la temperatura del paciente sea normal por 5 días; después debe continuarse con dosis más pequeñas, 0,5 g. 4 veces al día, por lo menos hasta 10 días después de alcanzada la curación clínica.

INFECCIONES GRAVES A ESTREPTOCOCO HEMOLITICO, TALES COMO MENINGITIS, SEPTICEMIA, CELULITIS GRAVE, OSTEOMIELITIS AGUDA, MASTOIDITIS AGUDA: Tratamiento específico: Sulfanilamida. Se recomienda como la droga de elección. Dosis inicial (oral): 6 g. Dosis siguientes: 1 g. cada 4 horas, día y noche, hasta que la temperatura sea normal por 7 días. Para las mastoiditis estreptocócicas agudas y osteomielitis, la administración de la sulfanilamida debe continuarse en pequeñas dosis, 0,5 g. 4 veces al día, durante por lo menos 10 días después de alcanzada la curación clínica.

SEPSIS PUERPERAL.—El tratamiento, de preferencia, debe ser preventivo en todos los partos complicados, que permitan suponer la enfermedad como potencialmente infectada. Estas circunstancias, que permiten prevenir la infección, se refieren a partos difíciles con considerable traumatismo, con hemorragias y con intervenciones manuales o instrumentales. No debe, en tales casos esperarse para actuar el estallido de la sepsis, esto es, el temible calofrío y la elevación de la temperatura. En lo posible, el médico debe anticiparse con su tratamiento al desarrollo de la infección. Las medidas profilácticas que cabe emplear son los ocitócicos, tales como la ergotamina y sus derivados y la pituitrina, con el objeto de expulsar membranas, restos de placenta y coágulos de sangre, que sirven como un excelente medio de cultivo para bacterias, y los agentes quimioterápicos. En este caso, el más apropiado es la sulfanilamida.

El tratamiento mismo de la fiebre puerperal no es otra cosa que la amplificación de estas medidas profilácticas. Debe tenderse a la localización de la infección en la pelvis, colocando a la enferma en la posición de FOWLER o semi-FOWLER, dando abundante cantidad de líquidos, calor en el abdomen y cumpliendo las medidas generales de toda infección. Las transfusiones deben indicarse desde el principio, diariamente o cada 2 días, en cantidades de 200 a 300 cc. con respecto al empleo de la sulfanilamida, debe darse en las dosis apropiadas para mantener una concentración de sulfanilamida circulante entre 8 y 10 mg. %. En caso de intolerancia gá-

trica o mala absorción de la droga, habrá que reemplazar la vía oral por la vía intramuscular, Prontosil soluble o Neoprontosil, a las dosis medias apropiadas para alcanzar los mismos resultados.

Por fin, debe considerarse el cuidado de las complicaciones de la fiebre puerperal, la vigilancia de la paciente desde el punto de vista del desarrollo de las inflamaciones pélvicas y la posible colección de pus o absceso metastásicos, que deben ser drenados, ya que, como lo hemos visto, sobre ellos la sulfanilamida carece de acción.

El tratamiento de las inflamaciones crónicas pélvicas se hace por el reposo, el empleo del calor local, la proteínoterapia y eventualmente también la Cirugía.

ERISIPELA.—Es la infección de la piel (dermatitis) producida por el estreptococo hemolítico. La localización habitual de la infección se hace en la cara, nariz, pómulos, pabellón del oído, pero también puede tener lugar en cualquiera parte del cuerpo, complicando heridas. La gravedad de este tipo de infección es muy variable. Se sabe que es condición agravante la edad del enfermo. En niños menores de 2 años tiene también un carácter grave. En un mismo sujeto son más graves las localizaciones corporales que las de la cara.

TRATAMIENTO ESPECIFICO. Antitoxina erisipelatosa (suero anti-erisipelatoso). Se obtiene de caballos hiperinmunizados con dosis crecientes de toxina erisipelatosa, obtenida de varias razas de estreptococos hemolíticos aislados de casos típicos de erisipela. La titulación del suero se hace por el método de la prueba intradérmica de la neutralización de la toxina por la antitoxina.

Con la sueroterapia se obtiene una inmediata reducción de la temperatura, se acorta la evolución de la enfermedad y disminuye de modo evidente la mortalidad general de estos enfermos. Para alcanzar estos resultados, hay que emplearla precozmente, antes del tercer día.

La antitoxina no previene la formación del absceso, que es una complicación relativamente frecuente. En estas condiciones, diversas estadísticas permiten apreciar un descenso de la mortalidad de 10 a 5,6% (Bellvue Hospital, New York).

Posología y vías de administración.—Inyección intramuscular, de 20.60 o más cc., repitiendo la dosis a las 24 horas y en los casos graves cada 12 horas, hasta la desaparición de la placa erisipelatosa, lo que coincide con la rápida caída de la temperatura y la mejoría de los síntomas tóxicos. Si se desea usar la vía endovenosa, por exigirlo el estado del enfermo, debe hacerse previamente la oftalmo-reacción.

Suero anti-erisipelatoso. Instituto Bacteriológico de Chile. Ampollitas de 20 cc.

Quimioterapia.—La droga de elección es la sulfanilamida. Se consideran iguales o superiores en sus efectos el Prontosil original o Prontosil rubrum y el Prontosil soluble. Con respecto a las preferencias por alguno de ellos, debemos advertir que mientras la escuela americana en general sólo acepta una igualdad de eficacia entre sulfanilamida y Prontosil original, son muchos los clínicos que entre nosotros y en los países europeos prefieren el Prontosil; sin que se pueda decir con seguridad en qué reside esta diferencia de acción, podría sustentarse una hipótesis probable en la afinidad de los colorantes por la piel.

El esquema de tratamiento se hace de acuerdo con la gravedad de los casos, como se ha indicado.

RAYOS ULTRAVIOLETA.—Fueron empleados por primera vez por KOENIG (1916) con brillantes resultados. Desde entonces, el tratamiento

se hace rutinariamente como un elemento tan útil como el tratamiento específico mismo.

Se trata de una irradiación local de la placa de erisipela, que se hace colocando la lámpara a una distancia de 20 a 30 cm. (distancia foco-piel). La dosis de irradiación debe ser dos veces la dosis eritema sobre la piel sana (20 minutos aproximadamente en el adulto, 5 minutos para el niño). Naturalmente que estos factores son variables y dependen de la calidad de la lámpara, de la distancia y de la extensión de la zona de irradiación. Ya con una sola aplicación se obtiene en los casos corrientes una notable modificación de la placa de erisipela, pudiendo repetirse la irradiación 2 a 3 veces con 24 horas de intervalo.

CUIDADOS GENERALES.—Estos enfermos deben guardar cama, tanto más cuanto que es habitual en ellos una evolución febril y aún hipertérmica. La cama llena además otro objetivo, cual es el aislamiento que debe hacerse siempre frente a otros enfermos.

El tratamiento local tiene una importancia secundaria, pero pueden tener el valor de pequeños coadyuvantes las aplicaciones locales de sulfanilamida en forma de soluciones o pulverizaciones (pág. 780). Se aconseja también por algunos el empleo de soluciones de sulfato de magnesio, que se aplican en forma de compresas frías.

COMPLICACIONES.—La más frecuente es la formación del absceso post-erisipelatoso, cuyo tratamiento consiste en el drenaje quirúrgico.

ESCARLATINA.—El agente etiológico de la escarlatina es el *Streptococo hemolítico*, grupo A de LANDSFIELD. La patogenia de la infección comprende factores mixtos, de invasión microbiana y de toxemia. Esta última es la responsable de varios síntomas, como el rash, la cefalea, los vómitos y la descamación. El factor microbiano es responsable de la angina, de las ulceraciones locales que allí se producen, de la adenopatía, de la otitis séptica, de la artritis, de la osteomielitis, de la mastoiditis, etc. El reumatismo poli-articular, más que una complicación es un problema conexo, que será revisado a continuación.

TRATAMIENTO ESPECIFICO.—Puede hacerse con el empleo de la antitoxina y de la quimioterapia antiestreptocócica.

Antitoxina escarlatínosa (suero antiescarlatínoso).—Es uno de los sueros de valor antitóxico más altamente específico. Se obtiene de caballos sometidos por largo tiempo a una inmunización con toxina escarlatínosa. La titulación de este suero se hace por la neutralización de la toxina y la evaluación de la reacción cutánea. Se recomienda el empleo de la antitoxina en todos los casos medianos o graves de escarlatina y siempre, naturalmente, que no haya contraindicación por hipersensibilidad del enfermo al suero de caballo. Su empleo debe hacerse precozmente. Como toda otra antitoxina, se combina y neutraliza específicamente a la toxina circulante y promueve con ello la mejoría clínica; esto se expresa en el palidecimiento de la erupción, en la supresión de los vómitos y del delirio, en la moderación de la fiebre. La alta eficacia de la antitoxina hace que estos resultados se alcancen ya precozmente, a las 2-3 horas de administrado el suero y en todo caso nunca después de 24-28 horas. Los resultados son tanto mejores cuanto más precozmente se hace su aplicación.

Como elemento de juicio sobre el tratamiento sueroterápico en la escarlatina, puede citarse la estadística de mortalidad de MIERSO, que da

para el grupo de enfermos tratados con antitoxina, 3,4% de mortalidad, contra 22,7% en el grupo de enfermos no tratados.

Modo de administración y dosis.—Se administra corrientemente por la vía intramuscular, reservando la vía intravenosa solamente para los casos de extraordinaria gravedad y con las precauciones de regla en esta terapéutica. Las dosis fluctúan entre 20.000 y 60.000 U., lo que equivale, para el suero del Instituto Bacteriológico de Chile con 400 U. por cc., a 50-150 cc. Debe preferirse la administración en una sola dosis.

Antitoxina escarlatínosa (antitoxina estreptocócica, antitoxina escarlatínosa concentrada, antitoxina escarlatínosa refinada, globulinas antiescarlatínosas). De la F. Ch. III. Preparación que contiene las globulinas y sustancias a ellas ligadas del suero de animales equinos, inmunizados contra la toxina del *Streptococo hemolítico*, considerado agente causal de la escarlatina. La potencia mínima es de 400 U. por cc.

Suero antiescarlatínoso. Instituto Bacteriológico de Chile. Ampolletas de 1, 10 y 20 cc.

Quimioterapia.—Los medicamentos de elección son la sulfanilamida y el **Prontosil**. Carece la sulfanilamida de efecto útil en el período inicial o tóxico de la enfermedad, a menos que exista conjuntamente una invasión bacteriana. Su utilidad queda reducida a la prevención de las complicaciones y al tratamiento de las mismas en el período post-escarlatínoso.

CUIDADOS GENERALES.—El enfermo debe guardar cama por un tiempo prolongado, por término medio 3 semanas. El reposo en cama facilita el aislamiento del enfermo y previene las complicaciones.

La dieta en el período agudo debe ser preferentemente líquida, compuesta de leche, frutas, cocimientos de harinas, incorporando después vegetales, cereales, crema e hidratos de carbono en otras formas. Para algunos una reducción del aporte proteico habría sido demostrativo en la menor incidencia de las complicaciones renales. Tal criterio no puede sustentarse ni por la lógica de las cosas ni tampoco por la acuciosa revisión de las fichas de gran número de enfermos. Creemos que la ración proteica debe ser aproximadamente la que se da en cualquiera otra enfermedad infecciosa.

El aislamiento debe prolongarse en tanto que exista la contagiosidad. La descamación en sí misma no significa ni contagiosidad ni término de ésta. En rigor la cuarentena no debería levantarse sino en el momento en que los cultivos del frote faríngeo resulten estériles. Como el procedimiento no es fácil de llevar a la práctica, puede establecerse que un aislamiento de 4 semanas representa un período razonable para dar de alta al enfermo, siempre que no persistan manifestaciones locales.

La inmunización pasiva por la antitoxina, en las personas que estuvieren expuestas al contagio da un período de protección que comienza a las 12 horas de administrada y dura 3 semanas. Una dosis de 5 cc. es suficiente. Naturalmente que la inmunización pasiva debe hacerse sólo en aquellas personas que presenten una reacción de DICK positiva.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO.—a) **Escarlatina simple tóxica** (en período exantemático). Tratamiento específico: 1.—Antitoxina, recomendada en todos los casos en que la enfermedad es de intensidad mediana o grave y el paciente no es hipersensible al suero de caballo. La antitoxina debe darse en una dosis, tan pronto como se haga el diagnóstico, por vía intramuscular si es moderadamente grave y por vía intravenosa si se trata de una forma muy grave, de acuerdo con la siguiente dosificación:

Casos moderados: 18.000 unidades.
Casos graves: 27.000 a 37.000 unidades.
Casos muy graves: 45.000 unidades.

2. Sulfanilamida. No tiene efecto terapéutico en el estado tóxico. Puede usarse como profiláctico de las complicaciones sépticas, a las dosis de 0,5 g. 4 veces al día, por el período de cuarentena.

b) Escarlatina tóxica y séptica (período escarlatinoso). Tratamiento específico: 1.—Antitoxina: se recomienda como en el párrafo anterior. Escarlatinas con lesiones sépticas precoces (rinofaringitis purulenta, sinusitis, otitis media, mastoiditis, linfadenitis marcada, etc.) son actualmente y en potencia más tóxicas que la escarlatina de la forma no complicada. Las dosis deben ser más grandes, de acuerdo con el siguiente esquema:

Formas moderadamente graves: 27.000 unidades.

Formas graves: 45.000 unidades.

Formas muy graves: 63.000.

2. Sulfanilamida. Se recomienda asociar a la antitoxina por su efecto quimioterápico en lesiones sépticas. Dosis inicial: 6 g.; dosis siguientes: 1 g. cada 4 horas, día y noche, hasta que la temperatura sea normal por 5 días; después dar 0,5 g. 4 veces al día por el período de cuarentena.

c) Complicaciones sépticas tardías (período postexantemático. Tratamiento específico: 1.—Antitoxina: no tiene valor. No se usa.

2. Sulfanilamida. Recomendable. Dosis y duración del tratamiento como en el caso anterior.

Fiebre reumática. Reumatismo poliarticular agudo. Enfermedad de Bouillaud.

La fiebre reumática es una enfermedad infecciosa que se manifiesta lo más frecuentemente en una forma aguda, con síntomas poliarticulares (fluxión y dolor), estado infeccioso, fiebre y frecuentes localizaciones en las serosas (pleura, pericardio), en el miocardio y endocardio y en el cerebro. La tendencia de la enfermedad a recidivar es tan notoria como su propensión a dejar secuelas valvulares. Constantemente en el período agudo se comprueba una elevada cifra de sedimentación globular. El elemento anatómico característico es el granuloma de ASCHOFF, que se interpreta hoy día como una manifestación alérgica. El diagnóstico ofrece en el niño muchas veces serias dificultades, porque el componente articular puede faltar, expresándose la enfermedad solamente como un cuadro infeccioso, con o sin localización en otras serosas, pero con notable afinidad por el corazón.

ETIOLOGIA.—Incluimos sin temor a equivocarnos la fiebre reumática entre las enfermedades infecciosas y en el capítulo correspondiente a las infecciones estreptocócicas; aunque por el momento no existan las pruebas definitivas que sustenten dicha etiología, las cosas pasan en la Clínica en tal forma que con mucha verosimilitud se justifica esta inclusión; a mayor abundamiento, las investigaciones de laboratorio tienden también a justificarlo.

Desde luego, es un hecho innegable la relación estrecha que existe entre escarlatina y fiebre reumática. Es de observación casi banal, el desarrollo de la fiebre reumática típica, esto es, el cuadro infeccioso con manifestaciones poliarticulares, con localización cardíaca y con respuesta positiva al tratamiento salicílico, en la convalecencia de la escarlatina. Esta sucesión escarlatina-reumatismo se ve aproximadamente en el 5% de los casos de escarlatina. Aparte de esta sugestiva relación, existe el argumento más probatorio todavía de las curvas de morbilidad comparada. Escarlatina y fiebre reumática desarrollan sus respectivas curvas en estrecho paralelismo,

como se ha podido comprobar entre nosotros y como ha sido corroborado en el extranjero. Si a esto se agrega que con frecuencia grande puede aislarse el estreptococo del frotis de la garganta de estos enfermos y estos para defender la etiología estreptocócica de la fiebre reumática. Los escollos comienzan cuando se trata de reproducir experimentalmente la infección y esto es debido, a nuestro juicio, a que la modalidad misma de la infección y la patogenia de los síntomas difieren considerablemente de los de cualquiera otra infección estreptocócica.

PATOGENIA.—Si prestamos atención solamente a las manifestaciones articulares de la enfermedad, es innegable que éstas guardan una semejanza extraordinaria con los accidentes articulares que se observan en la enfermedad sérica: el dolor, la fluxión articular, el aumento de líquido dentro de la cavidad, se producen en igual forma en la anafilaxia sérica y en la fiebre reumática. Más todavía, experimentalmente se puede sensibilizar el conejo, como lo han hecho KLINGE y VAINTRAELT, por inyecciones intraarticulares de estreptococos y provocar posteriormente, con una inyección intravenosa del mismo germen, una artropatía que reproduce muy exactamente los caracteres de la artritis reumática (artritis y cambios histológicos consistentes en la formación de nódulos fibrosos, con la apariencia de granulomas. Estos granulomas experimentales son comparables al granuloma reumático del miocardio). Por lo menos, el componente articular tiene una patogenia alérgica. La dificultad estriba en la reproducción de las otras manifestaciones, que en las serosas naturalmente no significan un gran escollo, pero que pueden serlo cuando se observa la alteración del miocardio y del endocardio. No cabe ninguna duda que el carácter de la infección reumática ofrece diferencias extraordinarias con cualquiera otra infección estreptocócica. Aquí el agente etiológico se comporta como un germen atenuado y de escasa virulencia, no ofreciendo ninguna de las características de agresividad, tendencia invasiva e injuria tisular, que ofrece el mismo germen en los casos de sepsis, de escarlatina y de cualquiera otra modalidad de esta infección. La capacidad de multiplicación del germen parece también limitada y el estallido de la fiebre reumática puede ser producido por un escaso número de gérmenes, focalizados en cualquier parte del cuerpo. Estos tipos de infección, a escaso número de gérmenes de baja virulencia, anidados en una parte cualquiera del organismo, conside- tituyendo lo que se llama una infección focal, tienen un carácter absolutamente peculiar: su papel patógeno está condicionado, no ya por su agresividad directa o la de sus toxinas, de las que están desprovistos, sino que actúan a través de un mecanismo de hipersensibilidad, despojándose, si pudiéramos decirlo así, de su carácter de anticuerpo, para comportarse exclusivamente como un alérgeno.

En resumen, la fiebre reumática es una enfermedad infecciosa porque su agente etiológico es un germen, lo más probablemente el Estreptococo hemolítico. La patogenia de la enfermedad reside en la hipersensibilidad del organismo infectado frente a un agente etiológico que se comporta como alérgeno. La tendencia a recidivar se explica desde el momento que el anidamiento de los gérmenes se hace de un modo crónico (el único compatible con su carácter de infección focal) y su tratamiento debe ser la lógica resultante de estos conceptos.

TRATAMIENTO.—GENERALIDADES.—Considerada la enfermedad como una infección estreptocócica, la primera tendencia debiera ser a emplear los agentes quimioterapéuticos específicos para este germen; pero si nos detenemos a pensar en los mecanismos y modalidades de acción de

los sulfonamidos en estas infecciones, puede desde luego anticiparse un hecho que a priori permitirá dudar de su eficacia. En el capítulo pertinente hemos visto cómo con estos medicamentos se obtienen los mejores resultados de protección contra la infección estreptocócica experimental, cuando ésta tiene el carácter de infección virulenta y más todavía, si se avalúa esta virulencia en la capacidad de multiplicación de los gérmenes, puede decirse que hay un estricto paralelismo entre la eficacia protectora de la droga y la fase logarítmica de multiplicación del germen. Vis a vis de infecciones atenuadas (cepas que han perdido su virulencia), los resultados son notoriamente inferiores, no siendo extraño comprobar una falta absoluta de eficacia. Tal es, ni más ni menos, el caso del reumatismo frente a estos agentes quimioterapéuticos. Ahora bien, en la práctica se han usado, por vía de ensayo, los diversos preparados sulfonamidados, comenzando por la sulfanilamida y terminando con los más recientes, sulfatiazol y sulfadiazina. Pues bien, puede decirse que hay consenso unánime de clínicos y experimentadores para declarar que esta quimioterapia no ha dado hasta ahora ningún resultado que merezca asignarle la calidad de agente eficaz en el tratamiento en la fiebre reumática. El tratamiento entonces será sintomático en la fase aguda de la enfermedad y etiológico, en el sentido de la erradicación del germen por la supresión de los focos de anidamiento del estreptococo (tratamiento de defecación) en la fase crónica y prevención de las recidivas.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.— 1. Salicilato de sodio y derivados. El empleo del salicilato de sodio en el tratamiento de la fiebre reumática data de un centenar de años. Mucha literatura ha visto la luz para probar la especificidad de tal tratamiento. En el sentido estricto de la palabra, creemos que no es aceptable este calificativo para el salicilato de sodio, desde el momento que sus efectos y resultados carecen de esa polarización etiológica que el concepto de específico involucra. El tratamiento salicílico da magníficos resultados en el control de las manifestaciones agudas de la infección y podría tolerarse aquí el término de específico debido a la constancia y a la regularidad con que ejerce sus efectos en esta etapa, a tal punto que uno de los elementos de criterio en el diagnóstico diferencial de la fiebre reumática es justamente la positividad o negatividad de la respuesta a un tratamiento adecuado con salicilato de sodio.

El ácido salicílico es un cuerpo irritante de la piel y de las mucosas y por consiguiente no es apto para la administración interna. Se emplea su sal sódica, el salicilato de sodio; en presencia del HCl del estómago, el salicilato de sodio se descompone, liberando ácido salicílico y formando NaCl. Este ácido salicílico liberado en el estómago ejerce una acción irritante sobre las paredes gástricas y promueve la aparición de fenómenos de intolerancia (gastritis). Se previene este efecto con la adecuada alcalinización del HCl gástrico por la administración conjunta de bicarbonato de sodio. La absorción del salicilato de sodio por el tubo digestivo se hace con rapidez y su presencia puede ser ya demostrada al cabo de una hora en la orina. Hecha la absorción del salicilato, circula e impregna el organismo, ejerciendo sus efectos sobre las articulaciones inflamadas, posiblemente por nueva descomposición y liberación de ácido salicílico. Una antigua hipótesis de BINZ supone que el proceso flogístico articular que no es sino la expresión de un exagerado metabolismo de los tejidos inflamados, tiene como resultado un aumento de la presión local del ácido carbónico. La reacción ácida que acaece sería a su vez el factor de desdoblamiento del salicilato de sodio en ácido salicílico y en último término sería a este cuerpo al que se deberían los notables efectos analgésicos y antiflogísticos. Se trata de una hipótesis más o menos ingeniosa, que desgraciadamente no explica completamente el efecto farmacológico del medicamento.

El salicilato de sodio circulante, al atravesar el hígado, sufre un proceso de detoxicación, por combinación con la glicocola y formación de ácido salicílico, cuerpo inerte desde el punto de vista terapéutico. La eliminación del medicamento se hace muy rápidamente, en forma de salicilato de sodio o de ácido salicílico. Esta eliminación comienza aproximadamente una hora después de la ingestión de una dosis y las últimas trazas del medicamento desaparecen de la orina a las 24-48 horas. Esta rápida eliminación fraccionada y distribuida de un modo uniforme en las 24 horas del día.

Toxicidad.—La cura con salicilato de sodio da lugar con bastante frecuencia a incidentes y accidentes de diversa importancia. El más frecuente y posiblemente también el más importante, debido a las dificultades que ofrece para la continuación de la cura, es la acción irritante del medicamento sobre la mucosa gástrica, cuya explicación ya hemos anticipado. Con una frecuencia que tal vez no es inferior al 50% de los casos en que se hace la cura salicilada, se presenta inapetencia, estado nauseoso y vómitos, muchas veces no sólo con la administración del medicamento sino también con la ingestión de cualquier alimento. En casos más serios pueden presentarse también diarreas. Entre las manifestaciones tóxicas de orden general que el medicamento produce señalamos la posible aparición de rash cutáneos de carácter polimorfo, hemorragias nasales, perturbaciones de los órganos de los sentidos, trastornos subjetivos de la visión, sordera, zumbidos de oídos; estas últimas guardan gran semejanza con las manifestaciones producidas por la quinina. Se observan también con las grandes y continuadas dosis de salicilato de sodio, alteraciones de la respiración, hiperpnea, por aumento de la excitabilidad de los centros respiratorios; este fenómeno, más que un efecto farmacológico específico sobre los centros respiratorios, es el resultado de una acidosis. El cuadro clínico, en su conjunto, tiene estrecha semejanza con la acidosis diabética. Es necesario hacer notar que el salicilato de sodio carece de efectos de orden tóxico sobre el sistema circulatorio, lo cual tiene gran importancia desde el momento en que será necesario en muchos casos hacer estas curas en cardiopatías descompensadas de este origen. Estos fenómenos de hipersensibilidad pueden acompañarse de la producción de fiebre.

La gran intoxicación salicílica se manifiesta típicamente como un cuadro mental con confusión, delirio y agitación psicomotora.

Vías de administración y dosis.—Se administra el salicilato de sodio habitualmente por la vía oral. Una forma cómoda de administración es el papelillo de salicilato de sodio con una adecuada cantidad de bicarbonato de sodio:

| | |
|--------------------------------|------|
| Rp./ | 1 g. |
| Salicilato de sodio | 2 g. |
| Bicarbonato de sodio | |
| Para un papelillo. | |

La dosis media del medicamento es de 0,20 g. por k. de peso y por día. Pero tal dosis debe fraccionarse en tal forma que la impregnación del organismo se mantenga en un valor aproximadamente constante durante las 24 horas. Para un adulto de 60 k. de peso, la dosis media será de doce gramos, que se puede administrar así: 12 papelillos de 1 g., a administrar cada dos horas, día y noche, en agua, leche u otro alimento. A pesar de las precauciones que se tomen para evitar el desdoblamiento de la sal a nivel del estómago, con gran frecuencia se observa, desde las primeras dosis o al cabo de algunos días, una intolerancia gástrica más o menos invencible. Como la interrupción extemporánea del medicamento conduciría seguramente al estallido de un nuevo brote de fiebre reumática, es necesario asegurar la continuidad de la cura por otros procedimientos. De éstos, el

más aconsejable es seguramente el empleo del mismo salicilato de sodio en forma de cápsulas o grageas gelatinosas o queratinizadas de las cuales hay numerosas especialidades en el comercio (Uresal), conteniendo cada gragea 50 cg. de la sal. La dosis total y el fraccionamiento de la misma son iguales que en la administración de papelillos.

Otro procedimiento sumamente útil consiste en el aprovechamiento de la vía rectal, vía que absorbe rápida y completamente el salicilato de sodio y que ofrece la no despreciable ventaja de evitar en parte el pasaje de la droga por el hígado y, por consiguiente, de disminuir el porcentaje de salicilato de sodio transformado en ácido salicílico. En efecto, los plexos hemorroidales son tributarios de dos circulaciones diferentes; mientras que los plexos hemorroidales superiores y sus venas hemorroidales entregan la sangre a la mesentérica inferior, el plexo hemorroidal inferior, por intermedio de las pudendas, es tributario de la vena cava inferior. Todas las porciones del medicamento absorbidas por esta última vía, van directamente a la circulación general, sin atravesar la barrera hepática. Para la administración del salicilato de sodio por la vía rectal se prescriben enemas de 4 g. en 180 cc. de agua. La concentración osmótica de esta solución es la mejor tolerada por la mucosa rectal. Puede adicionarse, si se desea, para mejorar todavía la tolerancia, de algunas gotas de Láudano de Sydenham. Para mantener la dosis deseada se darán tres enemas iguales con ocho horas de intervalo.

Todavía, como un recurso excepcional para la cura salicilada en los casos de intolerancia de la vía gástrica o rectal, ha sido ensayada la administración directa, a dosis masiva y única por sondaje duodenal. En la práctica, tal procedimiento no tiene cabida, por motivos que fácilmente se comprenden.

Con respecto a la vía endovenosa, debemos decir que no es una vía apropiada porque, desde luego, no permite en ningún caso administrar las dosis requeridas del medicamento y porque siempre y cualquiera que sea la fórmula empleada, la acción irritante de las soluciones conduce a la esclerosis venosa. Damos, sin embargo, a pesar de su escaso interés, la fórmula que nos parece más apropiada para inyección endovenosa:

| | | |
|-------------------------------|--|--------|
| Rp./ | | aa. |
| Salicilato de sodio | | 1 g. |
| Glucosa | | 10 cc. |
| Agua destilada | | |

Salicilato de metilo.—El salicilato de metilo o esencia de Wintergreen es empleado por algunos en apósitos impregnados con el medicamento o en ungüentos. La utilidad de tales procedimientos es sumamente discutible.

Aspirina. Acido acetil-salicílico.—Constituye una de las formas más eficaces de hacer el tratamiento salicilado del reumatismo y no son pocos los médicos que la prefieren al salicilato de sodio, ofreciendo desde luego la inmensa ventaja de una perfecta tolerancia gástrica.

Salofeno.—Salicilato de acetil-para-amino-fenol. También, como el cuerpo anterior, es un derivado del salicilato de sodio que no se desdobra en el estómago y que, por consiguiente, carece de efectos irritantes sobre la mucosa gástrica. Puede servir para reemplazar eficazmente al salicilato de sodio en aquellos casos.

Para buscar la equivalencia de los diversos preparados en su mutuo reemplazo damos el cuadro siguiente:

| Dosis media | Hombre | Mujer |
|----------------------|----------|--------|
| Salicilato de sodio | 12-13 g. | 9,5 g. |
| Salicilato de metilo | 8 c.c. | 7 c.c. |
| Aspirina (Salofeno) | 8-10 g. | 7 g. |

La cura salicilada y sus resultados.—Ya dijimos que habría el derecho de hablar de especificidad del tratamiento salicílico en la fiebre reumática por la constancia y regularidad de los resultados que se alcanzan en el brote agudo de la infección y muy especialmente en sus manifestaciones articulares. Efectivamente, iniciada la cura, es posible ver ya a las pocas horas una modificación del cuadro clínico, que se hace completa al cabo de pocos días, esto es, que la fiebre se modera hasta desaparecer, que el dolor disminuye gradualmente y conjuntamente con ello regresan las manifestaciones fluxionales articulares; al mismo tiempo mejora el estado general del enfermo, el pulso se normaliza, el sueño se restablece, etc. Cuando estos efectos, con dosis apropiada y absorción satisfactoria del medicamento, no se alcanzan en un período medio de una semana, debe estimarse que hay serias dudas de un correcto diagnóstico de fiebre reumática.

Aun cuando la normalización del enfermo se alcance rápidamente con las primeras dosis, la cura debe continuarse en igualdad de dosis en tanto que los valores de la sedimentación globular no se modifiquen de un modo apreciable. Es cierto que estos valores están en la gran mayoría de los casos, sumamente alterados en el período de estado; pero no es menos cierto también que la normalización de los mismos no se alcanza sino con bastante retardo con respecto a la mejoría clínica. La conducta más aconsejable será entonces mantener la dosis inicial por 4-5 días después de obtenido el control clínico de la sintomatología y reducir la dosis a 8 g. diarios aproximadamente en los días siguientes hasta que la velocidad de sedimentación se reduzca a 20-30 milímetros en la primera hora.

Si los resultados son absolutamente concluyentes en lo que se refiere al cuadro articular (artritis y periartitis) y a las manifestaciones generales de la infección, las cosas no son lo mismo cuando se trata de las localizaciones endocárdicas y miocárdicas de la afección. Son muchos los autores que manifiestan escepticismo a este respecto y no ven ninguna influencia de la droga sobre estas determinaciones de la enfermedad. LEVI y TURNER piensan, sin embargo, que la cura salicilada influye favorablemente la conductibilidad en casos de carditis reumática, donde este trastorno es tan característico. En realidad, faltan detalles para juzgar de un modo definitivo la cuestión. Sería preciso disponer de estadísticas bastante extensas y cuidadosas para saber hasta dónde las manifestaciones de carditis reumática son prevenidas, detenidas o curadas por el tratamiento salicílico. El pesimismo de no pocos autores deriva del hecho conocido de todos los médicos de la existencia de la carditis reumática evolutiva a pesar de la administración de grandes y prolongadas curas saliciladas.

Con respecto a otras localizaciones de la fiebre reumática en las serosas, tales como la pleuresía y la pericarditis reumática, ellas son influenciadas tan favorablemente como lo son las manifestaciones articulares. El valor de la especificidad salicílica de sodio-reumatismo se mantiene frente a este tipo de complicaciones.

2. **Cincofeno** (pág. 657).—La escuela norteamericana refiere buenos éxitos con el empleo de este medicamento que nosotros habitualmente no usamos en el tratamiento de la fiebre reumática, desde luego porque los

heparina purificada no es tóxica y que ejerce un efecto sobre la coagulación. Una sola inyección intravenosa de heparina es seguida, a los pocos minutos, de un rápido aumento del tiempo de coagulación y descenso del fibrinógeno. El objeto de la administración de estas sustancias en la endocarditis lenta sería impedir los procesos de coagulación y la formación de masas de fibrina que facilitan el anidamiento del Estreptococo en el endocardio lesionado, con la consiguiente dificultad para el agente quimioterápico de llegar a contacto con el germen. Al mismo tiempo que la heparina se indica un tratamiento adecuado con sulfanilamida o cualquier otro sulfonamido. La experiencia con estos tratamientos combinados no ha sido alentadora y en todo caso, si se pueden señalar algunas observaciones favorables, éstas todavía no tienen un tiempo suficiente de control y ofrecen otros motivos de dudas, que no permiten, por el momento, señalar el procedimiento como un verdadero progreso terapéutico.

Ultimamente SALOMON y colaboradores iniciaron ensayos de quimioterapia asociada a piretoterapia (provocando la fiebre con vacunas pirogénicas o con procedimientos físicos). El escaso número de enfermos así tratados hasta el momento no permite tampoco sacar conclusiones de ninguna especie. Pero hay el deber de incrementar esta experiencia frente a una infección que hasta el momento debe ser considerada como fatal en el 100% de los casos.

INFECCIONES MENINGOCOCICAS

El tratamiento específico consiste en la quimioterapia y en la suero-terapia.

QUIMIOTERAPIA.—La quimioterapia está indicada en todos los casos, porque, lo mismo que en la neumonía, el procedimiento es eficaz y de fácil ejecución. La droga de elección es la sulfanilamida. La administración intrarraquídea de este medicamento está formalmente contraindicada; se han registrado casos de mielitis, que han dejado secuelas definitivas, por el empleo de esta vía. Por lo demás, la satisfactoria concentración que de la droga se alcanza en el líquido céfalo-raquídeo, hace innecesario tal procedimiento. Las dosis aconsejadas son: dosis inicial: 6 g.; dosis siguientes: 1 g. cada 4 horas, día y noche, hasta 7 días después de la defervescencia térmica.

Ultimamente se ha ensayado con excelentes resultados la sulfadiazina a las mismas dosis.

La punción lumbar está indicada solamente para el diagnóstico; posteriormente se la hará sólo en el caso de hipertensión intracraneana.

SUERO-TERAPIA.—Para la generalidad de los casos no se recomienda el empleo del suero en la meningitis meningocócica. Sin embargo, en algunos casos particulares, el suero podrá ser usado, según el criterio del médico.

El suero antimeningocócico se prepara inmunizando animales con diferentes tipos o variedades de meningococos. Es, por consiguiente un suero polivalente.

Sobre la eficacia del suero no hay dudas. El neto descenso de la mortalidad de la enfermedad tratada por suero se puede avaluar a través de las cifras siguientes: 7,14% (NETTER), 8,2% (DOPTER), 14,9% (FLEXNER), contra 70% de mortalidad de la enfermedad abandonada a su libre curso. El suero ha ido desapareciendo, no por defecto de eficacia, sino por la

complejidad de su empleo. Desde luego, como para el caso de otras meningitis (neumocócicas), el empleo intrarraquídeo en los casos graves es la única forma indicada y, también como en aquel caso, la eficacia del suero depende en gran parte de la presencia simultánea de complemento. El suero es, en consecuencia, de difícil manejo.

Creemos que su mejor indicación es la septicemia meningocócica, donde debe emplearse conjuntamente con la sulfamidoterapia.

Las cantidades de suero que se inyectan fluctúan entre 20 y 40 cc. por dosis, por la vía intramuscular o endovenosa.

Suero antimeningocócico (de la F. Ch. III): Se obtiene de animales del género Equi no inmunizados contra los diferentes tipos de meningococos.

Suero antimeningocócico. Instituto Bacteriológico de Chile. Ampollitas de 20 cc.

INFECCIONES ESTAFILOCOCCICAS

El Estafilococo infecta lo más corrientemente la piel. La infección localizada en este tejido puede, según la virulencia, extensión de las lesiones y otros factores concomitantes, llegar a producir bacteremias y como consecuencia de ello, localizaciones a distancia, en otros órganos y tejidos, mostrando especial afinidad por el tejido óseo y el tejido celular subcutáneo (osteomielitis, abscesos metastásicos).

El tratamiento de este tipo de infección es la quimioterapia y la vacunación.

QUIMIOTERAPIA.—Las drogas de elección en estos casos son el sulfatiazol, el sulfametiltiazol y la sulfadiazina. La esquematización del tratamiento debe hacerse en la forma siguiente:

Pequeña forunculosis.—Aplicación de compresas húmedas calientes hasta que se produzca una fluctuación. Las lesiones que no drenan espontáneamente después de haberse hecho fluctuantes deben ser incindidas y drenadas. No se recomienda la quimioterapia para estas infecciones estafilocócicas menores.

Gran forunculosis. Antrax.—Administrar sulfatiazol o sulfadiazina; dosis inicial: 4 g.; seguir con 1 g. cada 4 horas durante 7 días. Aplicación de fomentos calientes. Incindir si hay necesidad después de la aparición de la fluctuación, facilitando así la eliminación de los tejidos necróticos. Evitar la incisión de tejido no infectado y de celulitis difusa.

Celulitis difusa. Linfangitis. Osteomielitis aguda.—Inmovilizar la región. 2.—Aplicaciones locales húmedas y calientes, según la modalidad del caso. 3.—Dar sulfatiazol o sulfadiazina. Dosis inicial: 4 g.; dosis siguientes: 1,5 g. cada 4 horas. Continuar en el uso de la droga a la misma dosis tanto tiempo como sea necesario, esto es, mientras exista la evidencia de que el proceso infeccioso continúa; después reducir la dosis a 1 g. cada 4 horas y continuar así por lo menos durante 7 días. 4.—Emplear el tratamiento quirúrgico en cualquiera lesión localizada en que se colecte pus.

Bacteremia estafilocócica.—1.—Dar sulfadiazina, dosis inicial: 4 g.; dosis siguientes: 1,5 g. cada 4 horas hasta 48 horas después de la defervescencia térmica; reducir entonces la dosis a 1 g. cada 4 horas y continuar con la misma durante 14 días. La posibilidad de recidiva existe durante un largo periodo y por esto es necesario prolongar la cura. 2.—Proceder a una cuidadosa investigación clínica y radiológica con el objeto de identificar la existencia de un foco de distribución o localización. Si éste puede identificarse, y es accesible, debe ser tratado quirúrgicamente.

La sulfadiazina puede controlar eficazmente las manifestaciones indirectas de la infección, pero no puede, por sí sola alcanzar la curación de

áreas de infección localizadas o la absorción de estas mismas, que deben ser drenadas quirúrgicamente.

Supuraciones estafilocócicas crónicas. (Osteomielitis crónica, por ejemplo).—1.—Drenaje permanente con gasa, hasta que la eliminación de los tejidos necróticos o de los secuestros óseos se haya producido y la herida aparezca cubierta de granulaciones limpias. 2.—La administración oral de sulfatiazol o sulfadiazina no es de mucho valor; se recomienda en estos casos la administración local de sulfatiazol en polvo.

Administración local de sulfatiazol y sulfadiazina.—Procedimiento.—1.—Secar el sitio de la lesión, inmovilización y elevación del área infectada, para facilitar la circulación de retorno. Tal procedimiento alivia el dolor y reduce el edema. 2.—Drenaje quirúrgico adecuado y debridación de los tejidos desvitalizados. 3.—La droga se aplica directamente a las lesiones para obtener de este modo una concentración mucho más alta que la que podría obtenerse por vía oral. Sin embargo, en pacientes en estado agudo es conveniente administrarla también por os; esto tendría por objeto evitar una posterior bacteremia o una extensión del foco.

Varios métodos se pueden usar para impregnar los tejidos con sulfatiazol o sulfadiazina. En algunos casos se puede colocar directamente el polvo. También se ha empleado la solución acuosa al 1% de sulfatiazol en irrigaciones o compresas empapadas en esta solución. Otro procedimiento consiste en la suspensión de las drogas al 1% en aceite de hígado de bacalao o incluyendo este mismo aceite de hígado de bacalao en un unguento que tenga por base la vaselina. El unguento se aplica directamente sobre la parte afectada. 4.—Para prevenir la acción inhibitoria de bacterias, exudados, tejidos necróticos sobre el medicamento, las heridas o lesiones deben ser irrigadas frecuentemente con solución isotónica de NaCl caliente y a continuación hacer la aplicación de sulfatiazol. En enfermos con ántrax, las irrigaciones con solución Dakin sirven a este objeto.

VACUNOTERAPIA.—Los sueros antiestafilocócicos han sido abandonados por su escasa acción, para ser reemplazados por las vacunas curativas, que están representadas por las toxinas, o mejor todavía, la anatoxina estafilocócica.

Anatoxina (toxoides) estafilocócica.—La toxina estafilocócica fué descubierta por BURNET, en Australia, a raíz del accidente de Bundaberg. En esa localidad se produjeron casos fatales por tratamiento con anatoxina diftérica y demostró BURNET que en los cultivos de dicha anatoxina se había desarrollado el estafilococo. Los accidentes producidos por esta toxina tenían 3 caracteres esenciales: hemólisis, necrosis y destrucción de los leucocitos; tiene además alta toxicidad, pues mata a los animales de experiencia a los pocos minutos con un cuadro cardio-vascular acompañado de accidentes nerviosos e intestinales.

La anatoxina o toxoides se obtiene sometiendo la toxina estafilocócica a la acción del formol en muy débil concentración y a una temperatura moderada durante un tiempo variable, hasta que haya perdido sus propiedades tóxicas.

Dada la característica evolución de las infecciones estafilocócicas en la gran mayoría de los casos, esto es la tendencia a la cronicidad y a la recidiva, es que la vacunoterapia encuentra en ella una indicación.

Modo de administración y dosis.—Se aconseja proceder en la forma siguiente: 1.^a inyección: 0,1 cc. intradérmico. Las inyecciones siguientes se hacen por vía subcutánea, a dosis mayores, de 0,25; 0,5; 0,75; 1 y 2 cc.; según la mayor o menor reacción local producida por la vacuna, se mantendrá o elevará la dosis siguiente.

El intervalo más apropiado entre dos inyecciones es, por término medio, de 4 a 5 días.

Si la infección se manifiesta rebelde a la vacunoterapia, ésta deberá prolongarse por un tiempo más largo, ya que el hecho sería indicador de una baja tasa de anticuerpos.

Toxoides estafilocócica, anatoxina estafilocócica (de la F. Ch. III): Se obtiene sometiendo la toxina estafilocócica a la acción del formol diluido a una temperatura moderada durante el tiempo necesario para hacerla perder sus propiedades tóxicas, conservando su poder antigénico. Aplicación preferentemente intradérmica, a dosis de décimas de cc., repetidas varias veces.

Anatoxina estafilocócica. Instituto Bacteriológico de Chile. Ampolletas de 1 cc.

RADIOTERAPIA.—El empleo de la radioterapia superficial de las lesiones cutáneas en manos de expertos especialistas, ha demostrado ser un procedimiento de utilidad en el tratamiento de estas afecciones.

INFECCIONES GONOCOCICAS

El tratamiento profiláctico de la infección gonocócica en el hombre, tal como lo ha establecido el Servicio de Salubridad Pública de los Estados Unidos, se condensa en los tres puntos siguientes:

- 1.—Lavado muy completo de los genitales y partes adyacentes con agua caliente y jabón, lo más pronto posible.
- 2.—Después de la micción, inyectar en la uretra 6 cc. de una solución de proteína argéntica al 2% o de cualquiera otra solución eficiente y no irritante y retenerla por 5 minutos.
- 3.—Usar unguento de calomel al 33% en los genitales y partes adyacentes.

El Comité que recomienda tal procedimiento anotó el hecho de que el método no tiene 100% de éxitos, pero que es lo suficientemente eficaz para que su aplicación sea ampliamente divulgada.

TRATAMIENTO CURATIVO.—**Sulfonamidos.** La acción antigonocócica de la Sulfanilamida y el Protosil original ha sido ampliamente superada por los nuevos derivados, especialmente la Sulfapiridina y el sulfatiazol. Además tienen eficacia indudable el Neouiliran y el Albucid. Entre los dos primeros cuerpos se aconseja elegir el sulfatiazol, por las razones ya tantas veces anotadas. Su empleo debe hacerse solamente por indicación y con la vigilancia del especialista.

Una forma de administración aconsejada es la siguiente: dar 1 g. de Sulfatiazol 3 veces al día por vía oral y mantener la misma dosis hasta por una semana después de desaparecido el flujo. Continuar entonces con 1,5 g. por día dividido en 3 dosis hasta que las pruebas de Laboratorio indiquen la extinción de la infección. Tal procedimiento permitiría obtener 85% de éxitos (BLACKSTON).

La misma droga ha sido usada en Alemania en forma masiva, en una sola dosis, para continuar con dosis menores: 5 a 10 g. de una sola vez. Se indica que tal procedimiento daría igualmente muy buenos resultados.

Para el empleo del Albucid se recomienda el siguiente esquema:

- Primer día: 4 dosis de 3 tabletas cada una.
- Segundo y tercer día: 4 dosis de 2 tabletas cada una.
- Cuarto y quinto día: 3 dosis de 2 tabletas cada una.

Las tabletas deben administrarse de preferencia después de las comidas. Conviene disminuir la ingestión de líquidos durante el tratamiento con el objeto de alcanzar una más alta concentración en la orina.

Ninguno de estos tratamientos se opone al empleo de las soluciones antisépticas que se estimen necesarias (permanganato de potasio, soluciones de proteínas argénticas, etc.).

Mientras dure el tratamiento debe hacerse el control, por medio de exámenes bacteriológicos del exudado uretral. Los gonococos desaparecen habitualmente a los pocos días de iniciado el tratamiento; pero éste debe continuar en la forma indicada.

Hormonas estrógenas.—Interesantes resultados se han obtenido con estas hormonas en la **vaginitis gonocócica** de las niñas, debido a su efecto específico sobre el epitelio vaginal, que consiste, en esencia, en un proceso de descamación y acidificación de las secreciones. Ambos factores evidentemente constituyen un obstáculo al anidamiento y a la pululación del gonococo. Se aconseja proceder a la administración de óvulos o supositorios con 1.000 U. I. de foliculina y continuar su administración durante un mes.

La **oftalmía gonocócica** debe ser tratada exclusivamente por el especialista. Es una complicación grave cuyo tratamiento será iniciado sin pérdida de tiempo.

Artritis gonocócica.—Tratamiento general. Consiste: 1.—En el reposo en cama y en el reposo particular de la o de las articulaciones afectadas, inmovilizándolas y colocándolas en la posición más adecuada, teniendo siempre en vista que el posible fracaso del tratamiento puede conducir a una anquilosis definitiva en posición viciosa.

2.—En el empleo de medicamentos analgésicos, siempre indicados por tratarse de una afección extraordinariamente dolorosa. Los analgésicos habituales y en el caso de dolores de gran violencia, la morfina, están indicados, como también los procedimientos físicos (calor, compresas húmedas, luz sollux, etc.).

3.—En el tratamiento específico biológico (suero y vacuna antigonocócicos) y en la quimioterapia.

Suero antigonocócico.—El suero antigonocócico se obtiene por la hiperinmunización de caballos con diversas razas de gonococos. Se estima que en general el suero antigonocócico tiene suficiente eficacia específica, aparte de la eficacia bien conocida de toda clase de proteínas inespecíficas, en el tratamiento de estas afecciones.

Sus indicaciones de empleo son justamente estas formas localizadas de la infección gonocócica (anexitis, prostatitis) y las formas bacterémicas.

Modo de administración y dosis.—Se emplea habitualmente por la vía subcutánea o intramuscular, en cantidades de 20 a 50 cc., dosis que podrán repetirse, de acuerdo con los resultados alcanzados, en los días siguientes.

Suero antigonocócico. Instituto Bacteriológico de Chile. Ampolletas de 20 cc.

Vacuna antigonocócica.—Es una emulsión de gonococos muertos en formol. Hay la tendencia a considerar que los efectos de la vacunoterapia antigonocócica son, más que estrictamente específicos, los de una acción proteica inespecífica y de ahí la frecuencia con que las vacunas son preparadas emulsionando los gérmenes en un medio proteico y agregando sustancias de valor quimioterápico (Yatrén) o empleando simples soluciones proteicas (leche, caseína, peptona, etc.).

Lo mismo que en la sueroterapia, la vacuna antigonocócica está indicada en las complicaciones de la infección.

Vacuna antigonocócica. Instituto Bacteriológico de Chile. Ampolletas de 1 cc. con 200; 500; 1.000; 1.500 y 2.000 millones de gérmenes, para ser usadas en dosis crecientes, repitiendo una vez cada concentración.

Quimioterapia.—Es imposible esquematizarla y se hace empleando los medicamentos que ya mencionamos.

Su forma de administración depende del criterio del especialista.

FIEBRE TIFOIDEA

Entre las afecciones bacilares, la infección por bacilo de EBERTH y paratífus es seguramente la más frecuente. Aun cuando es una infección absolutamente controlable por los procedimientos de higiene general (control de las aguas potables, de los alimentos) y la vacunación, y es por consiguiente una enfermedad destinada a desaparecer, no es menos cierto que ella continúa manifestándose en forma endemo-epidémica en la mayoría de los países.

Se trata de una enfermedad siempre grave, aunque la tonalidad de esta gravedad puede ser variable. Una apreciación global le asigna un 15% de mortalidad. De los casos que fallecen por fiebre tifoidea, la mitad o un poco más sucumben debido a las complicaciones, especialmente la hemorragia y la perforación intestinal. La mitad restante sucumbe por agotamiento general del organismo, es decir, por lo que podríamos llamar la toxemia. La infección se caracteriza por provocar un cuadro febril prolongado, que puede durar 30-60 días y en casos excepcionales más.

Por presentar lesiones de la mucosa del intestino, lesiones que son las responsables de las más graves complicaciones, el tratamiento de la fiebre tifoidea y fiebres paratifoideas debe plantearse a base de las nociones siguientes: hasta el momento, la infección determinada por estos gérmenes carece de tratamiento específico, como se verá más adelante; es la aplicación, entonces, de los principios generales de tratamiento de las enfermedades infecciosas, con un máximo de rigor, lo único que puede ofrecer el médico a su enfermo en el momento actual. Tratándose de una enfermedad prolongada, las condiciones en que se haga la nutrición de este organismo, tendrán un papel preponderante, y del mismo modo, los procedimientos que combatan la toxemia y que prevengan y traten las complicaciones, que, como ya hemos dicho, son responsables de más de la mitad de los casos fatales.

TRATAMIENTO ESPECIFICO.—Los ensayos de tratamientos con sueros en la fiebre tifoidea son ya bastante antiguos y sus resultados han sido insistentemente desalentadores. Algunos resultados beneficiosos observados y publicados con los antiguos sueros, eran más bien debidos a la acción inespecífica del suero de caballo, que a propiedades antibacterianas o antitoxicas de carácter específico. En los esfuerzos tendientes a una mejor preparación de estos sueros, merecen mencionarse los trabajos de FELIX y PITT sobre la composición antigénica de los bacilos Gram negativos del grupo entérico. El bacilo tífico debe considerarse formado por 3 antígenos, que están presentes o ausentes en varias combinaciones de diversas cepas. Estos antígenos se denominan H, O y Vi. La composición antigénica de 3 cepas típicas, representando varias combinaciones de estos antígenos, se puede esquematizar en la siguiente forma (tomado de MONROE ESTON):

| Composición antigénica | Nombre técnico | Obtención |
|------------------------|-----------------------|--|
| H — O — Vi | móvil, liso virulento | recientemente aislado de casos de tifoidea |
| H — O | móvil, liso | cepas mantenidas por cultivo durante algún tiempo. |
| H | avirulento, rugoso | viejas cepas de laboratorio. |

El antígeno H o flagelar toma parte en la producción de aglutininas, que se emplean en la prueba original de WIDAL; pero los anticuerpos H no protegen a la laucha contra los efectos tóxicos de los bacilos tíficos recién aislados. El antígeno O o somático se encuentra en el cuerpo microbiano de todas las cepas tóxicas, lisas y virulentas y está íntimamente relacionado o es en sí mismo la llamada endotoxina de los bacilos tíficos. Los anticuerpos O son bacteriostáticos in vitro, protegen a la laucha contra el efecto tóxico de cultivos muertos y en cierto modo contra las propiedades invasivas de los cultivos virulentos vivos. Se cree que del antígeno Vi dependen la virulencia y las propiedades invasivas del bacilo tífico en el cuerpo. Anticuerpos Vi eficaces se pueden obtener solamente por inmunización de animales con bacilos tíficos virulentos vivos y recién aislados. Estos anticuerpos Vi acuerdan un máximo de protección a la laucha contra la infección de cultivos de bacilos tíficos virulentos.

La preparación de los antiguos sueros antitíficos se hacía por la inmunización del animal con cultivos stock de laboratorio, en los cuales faltaba el factor Vi y eran además deficientes en factor O. Los nuevos sueros se preparan en tal forma que sean ricos en anticuerpos Vi y O. Aunque este suero es capaz de aglutinar en altos títulos al bacilo tífico virulento, sus propiedades de protección, sin embargo, para los animales de experiencia son muy escasas.

Este nuevo tipo de sueroterapia antitífica ha sido ensayado en el extranjero y entre nosotros. Los efectos, juzgados a través de las cifras de mortalidad, no demuestran una modificación importante en comparación con los casos tratados con los antiguos sueros o con simple suero de caballo no inmune. Hay dudas de que el suero ejerza efecto antitóxico, que para algunos autores sería su única acción demostrable. En cambio, sobre las lesiones intestinales es casi seguro que no aporta modificación alguna; ni es capaz de prevenir las complicaciones.

En resumen, a pesar del mejor y bastante acabado conocimiento que se tiene de la Bacteriología y de la calidad de los antígenos en juego, los procedimientos terapéuticos no han alcanzado un grado suficiente de eficacia que permita incorporarlos de un modo definitivo a la Clínica.

VACUNOTERAPIA.—La inmunidad activa, con fines profilácticos, es de una eficacia indudable y de gran valor, como se evidenció en la primera Guerra Mundial con la vacunación de las tropas. El uso de la misma vacuna, con fines curativos en la fiebre tifoidea y en los portadores, ha dado resultados inconstantes, que hacen que por el momento se la considere sin valor. Se señala que el empleo de las inyecciones intravenosas de bacilos muertos, da lugar a fenómenos de shock, seguidos a veces de mejoría indudable. Este efecto, lo mismo que aquel que puede obtenerse y se obtiene en ciertos casos con el empleo por la vía habitual de estas vacunas, es un efecto netamente inespecífico.

QUIMIOTERAPIA.—Hemos ya señalado las posibilidades que ofrece el empleo de un sulfonamido, la sulfaguanidina, en las infecciones del tractus intestinal. Pero en la fiebre tifoidea, a la luz de la experiencia existente hay que descartarla.

TRATAMIENTO GENERAL.—1.—**Reposo.** El reposo del enfermo en cama es obligado por las circunstancias que ya han sido expuestas en el Capítulo Tratamiento General de las Enfermedades Infecciosas. Ninguna enfermedad infecciosa, posiblemente, obliga a una más rigurosa aplicación de estos preceptos.

2.—**Dieta.** Tiene la dieta de estos enfermos una importancia de primer orden, tanto porque se trata de una enfermedad infecciosa generalmente

prolongada que altera el metabolismo y que tiende al agotamiento, a la desnutrición y a la caquexia, como por el hecho de existir en el intestino lesiones que significan peligro de graves complicaciones.

La historia de la evolución de la dieta en la fiebre tifoidea es importante porque indica los diversos y hasta diametralmente opuestos criterios con que fué y es enfocado actualmente el problema. En el siglo pasado era restricción alimenticia llevada al maximum del rigor, en tal forma que a la inanición provocada por la dieta, tenía que sumarse el consumo extraordinario de elementos energéticos derivado del proceso infeccioso, terminando el enfermo, si es que lograba sobrevivir a tan precarias condiciones, en un estado de verdadero marasmo. Como se comprenderá, la convalecencia de estos estados demoraba no uno sino varios meses y posiblemente secuelas indelebiles eran la complicación de muchos de estos casos. Más todavía, no contentos los médicos con estos resultados, intervenían con procedimientos tales como la sangría, que, a no dudarlo, no podía tener otro efecto que agravar más todavía la consunción.

Las primeras voces contra tales procedimientos se elevaron ya a fines del siglo pasado y corresponde a KOLLEMANN haber iniciado una era en que se alimentaba a los tifoideos. Es lógico que estos enfermos reciban una dieta cuyo valor calórico sea el suficiente para sufragar no sólo a los gastos normales del metabolismo, sino también a las exigencias extraordinarias que la enfermedad representa, colocándola en valores teóricos del orden de más o menos 4.000 calorías por día. En la práctica hay dificultades, a veces insalvables, para alcanzar tales valores, porque es de regla que estos enfermos hagan su evolución con inapetencia pronunciada, a veces invencible, o con trastornos digestivos de orden ya más serio, como son los vómitos y la diarrea. Pero si nos quedamos dentro de términos más moderados, no puede negarse que un aporte calórico de 2.500 a 3.000 calorías es posible en la gran mayoría de los enfermos, pero sólo a condición de una estrecha colaboración entre el médico y la enfermera, a cuyo cuidado está entregada su ejecución.

El problema en sí reside en la acertada elección del alimento. En el período álgido de la enfermedad es perfectamente posible hacer la elección a base de alimentos líquidos o semilíquidos o papillas, hasta completar una ración de 2.500 calorías.

La dieta que corrientemente usamos está compuesta de leche, crema, lactosa o sacarosa, cocimientos de harinas y huevos a la copa. Las características de tales dietas se detallan en el cuadro que va a continuación:

| Alimentos | Cantidad | Albúminas | Grasas | Hidratos de C. |
|--------------------|----------|-----------|--------|----------------|
| Leche | 1500 | 45 | 45 | 75 |
| Crema al 20% | 250 | | 50 | |
| Lactosa o sacarosa | 125 | | | 125 |
| Harinas (arroz) | 200 | | | 150 |
| Huevos | Nº2 | 14 | 14 | |
| Total | | 60 | 109 | 350 |

2,600 calorías

Estos alimentos se fraccionan en 6 a 8 comidas durante el día. La lactosa debe reemplazar a la sacarosa cuando el enfermo manifieste disgusto por el exceso de azúcar, ya que la lactosa tiene un poder edulcorante menor que la sacarosa, con igual valor calórico.

A medida que las condiciones generales del enfermo mejoran, la dieta puede y debe ser incrementada y esto es especialmente valedero en el período de defervescencia térmica; aun cuando en tal período el requerimiento energético en realidad disminuye, hay ventajas en mantener la dieta en un alto valor calórico, con el objeto de compensar el balance desfavorable que suele existir durante el período de estado, lo que redundará en una más breve convalecencia. Se administran carnes blancas, cocidas o molidas, vegetales cocidos, en forma de purées pasados por el colador; se dará conjuntamente abundante cantidad de líquidos, en forma de infusiones de té, de café, de cocoa, en tal forma que la diuresis de estos enfermos se mantenga dentro de límites superiores a 1.500 cc. por 24 horas.

Sobre el contenido vitamínico de estas dietas es indudable que está por debajo de los requerimientos normales y naturalmente muy por debajo del requerimiento patológico que la infección significa. Es por esto que rutinariamente se administran las vitaminas en forma medicamentosa, por la vía oral y parenteral, según las posibilidades de absorción, y especialmente las vitaminas C y B1, que son las que parecen jugar una parte más importante en las alteraciones nutritivas de estos estados infecciosos. Las dosis profilácticas de tales vitaminas en estos casos son aproximadamente 5 cg. de ácido ascórbico y 1 mg. de clorhidrato de tiamina, diariamente.

Trastornos gastro-intestinales.—Los más frecuentes son: estado nauseoso, vómitos, diarreas, timpanismo. El estado nauseoso y los vómitos son frecuentes y se prolongan muchas veces durante varios días en el período de estado. Interfieren seriamente en la correcta alimentación del enfermo y obligan al empleo de otras vías para mantener un adecuado aporte de líquidos. En general, son ineficaces los procedimientos directos destinados a modificar esta situación, como serían, por ejemplo, las pociones del tipo RIVIERE o la novocaína. Es preferible proceder a la supresión temporal de la alimentación por la vía oral y a su reemplazo por abundantes cantidades de soluciones isotónicas de NaCl o de glucosa, en forma de proctocclisis, fleboclisis gota a gota, hipodermocclisis. Una vez desaparecida la intolerancia gástrica, se reinicia la alimentación.

En cuanto a la diarrea, lo más lógico es atender a la modificación de los componentes de la dieta. Desde luego, una restricción global se impone, con supresión de las grasas y restricción de los hidratos de carbono fermentescibles. Si tal procedimiento no bastare, pueden administrarse derivados del tanino (pág. 340), como el tanígeno, la tanalbina, a la dosis de 1,5 a 2 g. al día en comprimidos u obleas, el carbonato de bismuto en papillitos de 1 a 2 g., 3 a 4 g. en el día, y, por último, las pequeñas dosis de opiáceos, como los polvos de Dover, el Láudano de Sydenham, los polvos de opio.

El timpanismo es un síntoma de mal augurio; debe ser vigilado muy de cerca y debe emplear el médico todos los procedimientos para controlarlo. Obliga, desde luego, a una reducción considerable de la dieta en todos sus componentes por un período de 1 a 2 días o más aun si fuere necesario. Deberá facilitarse la expulsión de los gases con la sonda rectal permanente. Otros procedimientos más enérgicos, como el empleo de la fisostigmina o de la Prostigmina, tienen sus peligros por la excitación más o menos enérgica que producen sobre la motilidad intestinal.

Medicamentos.—La fiebre tifoidea puede y debe ser tratada en lo posible sin el empleo de una terapéutica activa o medicamentosa. Fuera de los medicamentos antipiréticos que sólo encuentran indicación en las grandes hiperpirexias, puede decirse que todo lo que hasta no hace mucho tiempo se empleaba en forma rutinaria merece hoy día ser abandonado. No pocos son los médicos que de un modo sistemático indican la transfu-

sión sanguínea. No hay duda alguna que tal procedimiento tiene una indicación clara cuando la fiebre tifoidea evoluciona con una anemia de grado más o menos marcado o para precisar, cuando las tasas de Hb. de estos enfermos descienden por debajo del 60%. Pero no sucede lo mismo cuando se le aplica en la fiebre tifoidea sin alteraciones hematológicas.

Igual cosa puede decirse sobre el empleo del bacteriófago y de los fermentos lácticos por la vía oral, problema al cual ya nos hemos referido.

Para el control de la fiebre basta en general con los procedimientos hioterápicos: bolsas de hielo a permanencia en la cabeza, en el tórax; abluciones frías diariamente, y en algunos casos hasta la balneoterapia, que en otra época constituyó un procedimiento eje en el tratamiento de la fiebre tifoidea.

El insomnio, el delirio, la confusión mental, son síntomas frecuentes en la fiebre tifoidea grave y deben ser combatidos con el empleo de sedantes, de los cuales los bromuros y los barbitúricos son los más apropiados.

Trastornos circulatorios. En la fiebre tifoidea pueden observarse diversos fenómenos cardiovasculares; el más frecuente es la hipotensión arterial. Esta puede adquirir en determinadas ocasiones un carácter grave, constituyendo el cuadro clínico del colapso. El tratamiento de esta circunstancia debe hacerse desde el momento en que en la vigilancia diaria del enfermo se compruebe un progresivo descenso de la presión arterial, interponiéndose a su desarrollo con medicamentos del tipo de los analépticos, transfusiones de sangre y con la administración de abundantes cantidades de líquidos, especialmente en la forma de fleboclisis gota a gota (según la gravedad del caso, 2 a 3 litros en las 24 horas). En la forma aguda del colapso, la solución inyectable de adrenalina es el medicamento de elección.

HEMORRAGIA INTESTINAL. PERFORACION.—Son las dos temibles complicaciones de la fiebre tifoidea. En caso de hemorragia procede la interrupción inmediata de la alimentación. Desde que el empleo de los medicamentos llamados coagulantes tienen una eficacia dudosa, el único procedimiento que cabe indicar será la transfusión sanguínea, y tanto más cuanto que en muchos de estos casos la hemorragia puede ir acompañada de un estado de anemia aguda. Si no existe colapso, la transfusión tiene siempre indicación, a condición de hacerla en pequeño volumen, con el objeto de no promover modificaciones en la presión sanguínea que dificulten la hemostasia. Las transfusiones en pequeñas cantidades, 60 a 100 cc., con las precauciones consiguientes para evitar el shock post-transfusional, tienen una innegable utilidad hemostática.

Para muchos la indicación de la morfina es obligada en estos casos; para la paralización intestinal que provoca, facilita la hemostasia. Este aspecto útil de la morfina no puede ser negado; pero creemos que dado el peligro de perforación que todo accidente hemorrágico envuelve, la morfina puede convertirse en un serio obstáculo para el diagnóstico de esta otra complicación y retardar la indicación operatoria.

CONVALECENCIA.—El reposo en cama debe ser prolongado por lo menos por 10 a 14 días de apirexia. En este período la dieta del enfermo irá normalizándose poco a poco, atendiendo a las condiciones de sus parénquimas y a la respuesta ponderal del paciente. Debe vigilarse estrechamente el estado nutritivo; las avitaminosis latentes se hacen más visibles en este período y deben ser corregidas oportunamente. La curva térmica debe ser vigilada, con el objeto de descubrir complicaciones o recaídas, que son propias de este período.

Una vez que el enfermo abandona el lecho, su actividad física deberá ir lenta y gradualmente en aumento, hasta el momento de reintegrarse a la vida normal, lo que en ningún caso tendrá lugar antes de un mes.

INFECCIONES COLIBACILARES

El colibacilo es un germen saprófito habitual del intestino que puede incidentalmente adquirir una importancia patógena en diversas inflamaciones del tractus intestinal (apendicitis, diverticulitis, etc.). La virulencia exaltada del germen puede hacerlo traspasar la barrera de la mucosa intestinal, penetrar en la circulación y aparecer en la orina, constituyendo el ciclo conocido con el nombre de entero-renal. Las localizaciones más frecuentes del colibacilo se hacen en la vía urinaria, cistitis y pielitis colibacilares son conocidas de todos los médicos y especialistas. Pero cabe anotar algunas salvedades sobre el rol patógeno de este agente: no es un hecho excepcional, por ejemplo, obtener cultivos puros de colibacilos en la orina sin el menor síntoma, ni general ni local, por parte del individuo. También es un hecho corroborado por muchos, el cultivo positivo de sangre a colibacilos en las horas que preceden a la muerte, cultivo que se mantiene positivo muchas veces por algunas horas. Estas septicemias preagónicas han hecho formular diagnósticos errados de septicemias colibacilares en muchos enfermos. Es por esto que el diagnóstico de sepsis colibacilar deja siempre en el ánimo del médico una sombra de duda. El rol del colibacilo parece, en las infecciones generalizadas, ser más bien el de un germen de asociación.

TRATAMIENTO.—En las formas generalizadas y septicémicas, cuya existencia es poco frecuente y que, como dijimos, en muchos casos el diagnóstico ofrece serias dudas, el tratamiento no difiere del plan de tratamiento que ya hemos enunciado para la fiebre tifoidea; partiendo de la noción de que el germen proviene del intestino, conviene acordar una vigilancia especial de las funciones de este órgano.

Las formas localizadas, abscesos y otras complicaciones, son del resorte del tratamiento quirúrgico.

En realidad, el problema más frecuente que plantea la infección colibacilar es el de su localización en las vías urinarias (cistitis, pielitis colibacilares).

Las causas predisponentes a esta localización tienen una importancia de primer orden, desde el momento que el rol patógeno del germen es discutible. Son las obstrucciones de las vías urinarias, obstrucciones calculosas, acodamientos de los ureteres, etc., las que facilitan la pululación del colibacilo y exaltan su virulencia, que, a no mediar tal circunstancia, seguramente no llegaría a la producción de una infección en la verdadera concepción de la palabra. El tratamiento debe, por consiguiente, considerar estos aspectos y será al especialista a quien corresponda aplicar el procedimiento adecuado. En cuanto al tratamiento medicamentoso de la infección misma, se dispone de diversos procedimientos.

Sulfonamidos.—Ya hemos visto que varias de estas drogas tienen acción sobre el colibacilo en la infección urinaria. Su especificidad indudablemente no es grande vis a vis del germen mismo; pero su eficacia mejora cuando la infección se hace en estas circunstancias. La eliminación de estos medicamentos alcanza un nivel eficaz en la orina, siempre mayor que en la sangre circulante; además es bien sabido que la orina es un medio pobre de cultivo para el germen. La feliz asociación de estos hechos hace que el

tratamiento de la infección colibacilar urinaria con los sulfonamidos sea un método realmente útil. Son apropiados para este objeto la sulfanilamida, el Prontosil original, la sulfapiridina, el sulfatiazol y el Albucid; de los, los 3 últimos son los más eficaces. Las dosis fluctúan entre 2 y 3 g. por día, durante 7 a 10 días.

Acido mandélico.—Era conocida desde antiguo la acción antiséptica que desarrollaba en la orina la presencia de cuerpos quetonicos y fue así como CLARK y HELMHOLZ, en 1931, propusieron la dieta quetogena en el tratamiento de las pielitis. Esta dieta, fácil de instituir pero menos fácil de hacerla aceptar por el enfermo, se realiza suprimiendo los hidratos de carbono y dando en cambio una ración de grasas lo más liberal posible; se suprimen al mismo tiempo las verduras, con el objeto de reducir el aporte de sales alcalinizantes. En estas condiciones, el pH urinario se desvía hacia la acidez y puede, en ciertas circunstancias, llegarse a la eliminación de cuerpos quetonicos.

Como una modificación de dicha dieta se propuso posteriormente la llamada dieta oscilante, que consiste en el brusco paso de esta dieta quetogena a una dieta anti-quetogena, compuesta, contrariamente a la primera, de hidratos de carbono y proteínas, con exclusión de las grasas. Así durante 4 a 5 días se mantiene al enfermo con una secreción urinaria ácida y bruscamente se le traslada a un pH alcalino. Esta brusca variación del pH urinario es desfavorable al desarrollo del colibacilo. Es inoficioso insistir en la dificultad con que en la práctica tropieza el médico para la implantación correcta de tales dietas.

En 1933, FULLER, sindicando a la quetonuria como el elemento eficaz de estas dietas quetogenas, investigó el poder antiséptico in vitro de diversos hidroxiquetoácidos sobre los colibacilos y encontró que eran activos el ácido beta-hidroxi-propiónico, el benzoico, el fenil-glicurónico o ácido mandélico, el benzoil-acético, el beta-fenil-propiónico y el ácido levulínico. FULLER empleó como medio de cultivo orina esterilizada por filtración y en diferentes pH. Con todos estos cuerpos se obtienen efectos semejantes a los producidos por el ácido beta-hidroxi-butírico libre en la orina. En la investigación se vió que el empleo del ácido beta-hidroxi-butírico como medicamento no era posible, por cuanto como elemento constitutivo de las grasas se metabolizan dando lugar a la formación de CO₂ y agua, como productos terminales, y no se eliminaba por la orina.

Por diversos motivos se eliminaron todos los cuerpos ensayados, exceptuado el ácido mandélico (ácido amigdalico o fenil-glicólico).

Es un polvo blanco cristalino, soluble en agua. El ácido mandélico es una sustancia no metabolizable, que, cuando se administra por la vía oral, es excretado por la orina sin modificaciones. Si debido a su presencia el pH de la orina desciende a 5,5 o menos, ésta se hace bacteriostática para el bacilo coli, aerobacter aerógenos, estreptococo fecalis y los grupos salmonela y shiguela.

En los casos en que la acidez no desciende hasta un pH 5,5, otros agentes acidificantes tales como el cloruro de amonio y el HCl pueden administrarse conjuntamente. Del mismo modo puede reforzarse la acidificación por la institución de una dieta quetogena simultánea.

Los líquidos deben restringirse a una cantidad que no exceda a 1.200 cc. por día.

En general no es necesario ni prudente prolongar la administración de esta terapia por ácido mandélico más allá de 12 a 14 días porque puede producirse irritación renal. Náuseas, diarreas, disuria y hematuria pueden también ocurrir ocasionalmente, obligando a una reducción de la dosis o a la interrupción de la Terapéutica.

El ácido mandélico no debe ser administrado en la insuficiencia renal, desde luego porque su concentración en la orina será insuficiente y porque, por otro lado, la retención del medicamento en el organismo puede conducir a una grave acidosis.

El ácido mandélico forma sales con el sodio, el calcio y el amonio. Este último, el mandelato de amonio, se descompone, liberando ácido mandélico y metabolizándose el amonio en urea. Con el mandelato de calcio sucede igual cosa: la descomposición de la sal libera ácido mandélico y el calcio es eliminado por el colon. Menos eficaz que éstos es el mandelato de sodio.

Vía de administración y dosis.—Se administra por la vía oral. La dosis media es de 3 g. 4 veces en el día, tanto para la forma de ácido libre como para sus sales. La posología para niños es: hasta 4 años, 0,5-1 g. 4 veces en el día; de 4 a 8 años, 1,5 g. 4 veces en el día; niños mayores de 12 años, reciben la dosis del adulto.

La cura se prolonga, en el término medio, por 10 a 12 días. Los resultados se alcanzan ya bastante rápidamente en los primeros días de la cura; pero el medicamento no debe ser suspendido para evitar un nuevo brote.

Son contraindicaciones al empleo del medicamento, como ya lo dijimos, la nefritis; las náuseas y diarreas contraindican también el empleo del medicamento, lo mismo que obligan a suspenderlo cuando ellos aparecen en el curso de la cura.

Antisépticos colorants.—Entre éstos, algunos azo-colorantes, como el Piridium, han sido proclamados como medicamentos útiles en esta clase de infecciones. Sin embargo, el control bacteriológico de la eficacia no ha proporcionado las pruebas que permitan aconsejar su empleo. Así se explica que este medicamento no haya sido aceptado por el N. N. R. No podría, sin embargo, decirse que esté totalmente desprovisto de acción y estamos llanos a suscribir la opinión de muchos médicos que en la pequeña infección colibacilar de localización vesical se obtienen resultados favorables administrándolo a la dosis de 30 cg. por día, por la vía oral, dividido en 3 dosis.

Hexametilentetramina (Urotropina). Metcnamina o anhidrometilencitrato de hexametilentetramina (Helmitol).—Es una sustancia que en medio ácido se escinde lentamente en aldehído fórmico y amoniaco. En condiciones habituales, al administrarla por la vía oral, la cantidad de formaldehído que se pone en libertad en el estómago por el contacto con el HCl es relativamente débil y no alcanza a dar molestias al enfermo. Naturalmente que si existe hiperacididad, la descomposición se hace en mayor cantidad, dando lugar a una pasajera gastritis que puede evitarse administrando conjuntamente alcalinos.

La hexametilentetramina no se descompone en los tejidos y la cantidad de formaldehído que libera es tan reducida que carece de poder antiséptico. Las soluciones de hexametilentetramina carecen de acción bactericida y bacteriostática in vitro. La acción antiséptica depende exclusivamente de su desdoblamiento con liberación de formaldehído. No puede esperarse, por consiguiente, un efecto antiséptico en la sangre, ni en el líquido céfalo-raquídeo, ni en exudados pleurales o peritoneales.

Después de la ingestión de una dosis de hexametilentetramina, puede recuperarse hasta en el 85% en la orina. Si la orina es alcalina, hay que acidificarla, administrando conjuntamente una sustancia acidificante. En esta forma el medicamento ejerce su acción antiséptica. No es raro observar fenómenos de irritación renal y, sobre todo, vesical, por la adminis-

tración de la droga. Dolores y tenesmo vesical se observan en la mitad de los casos en que se da hexametilentetramina.

Se la administra por la vía oral en dosis simples de 0,5 a 1 g., 3 a 4 veces en el día. Si hay dificultades para la absorción gástrica, pueden administrarse soluciones al 25-40% por la vía endovenosa.

El Helmitol presenta la ventaja de ser un medicamento que libera formaldehído en medios alcalinos. Se usa en la misma forma que el cuerpo anterior.

Como eficacia terapéutica frente a las infecciones colibacilares, ambos cuerpos tienen una importancia muy restringida. Los controles bacteriológicos de estos tratamientos no ofrecen pruebas decisivas y su empleo se mantiene en la actualidad más que nada como un hábito. Por tratarse de medicamentos desprovistos de acción tóxica, es indudable que pueden ofrecer alguna utilidad en la pequeña infección urinaria en que no se desea hacer uso de otros medicamentos más energicos, como los sulfonamidos y el ácido mandélico.

Hexametilentetramina (Urotropina, Formina, Hexamina), de la F. Ch. III: Debe contener no menos de 99% de hexametilentetramina. Obtenida por condensación del formaldehído con amoniaco. Cristales incoloros o polvo blanco-cristalino, inodoro, de sabor dulzaino al principio y después amargo. Es soluble en 1,4 parte de agua, en 10 partes de alcohol, algo soluble en cloroformo, poco soluble en éter. Su solución acuosa es débilmente alcalina al tornasol y no enrojece a fenoltaleína. Calentada, sublima sin fundirse. D. M. S.: 1 g.; D. M. D.: 3 g.

Solución inyectable de hexametilentetramina (de la F. Ch. III):
Hexametilentetramina 250 cc.
Agua c. s. p. 1000 cc.

Helmitol. Bayer. Anhidrometilencitrato de hexametilentetramina. Tabletas de 0,5 g.

Suero anticolibacilar. Se prepara inmunizando caballos con toxina y cuerpos microbianos. Está indicado en algunas complicaciones de la infección colibacilar de tratamiento quirúrgico, preferentemente, como la peritonitis, la apendicitis grave. Ha sido ensayado también en la sepsis colibacilar y sus resultados, en algunos casos evidentes, parecen más bien ser debidos a una excitación inespecífica de las defensas humorales. Se emplea por la vía intramuscular a la dosis de 20 a 60 cc.

Suero articolibacilar. Instituto Bacteriológico de Chile. Ampollitas de 20 cc.

GANGRENA GASEOSA. INFECCIONES A GAS BACILO

Los gérmenes que con mayor frecuencia producen la gangrena gaseosa son el *Clostridium welchii* (*Aerógenes capsulatus* o *Perfringens*, 80 a 90%), el *Clostridium oedematiens* maligno (10 a 15%), el *Clostridium oedemaciens* (5 a 15%). Son gérmenes que corrientemente viven en simbiosis con otros microbios patógenos e infectan las heridas; encuentran un medio propicio para su desarrollo en las lesiones traumáticas de los músculos, en las fracturas expuestas y en el aborto séptico.

El tratamiento de este tipo de infección exige la colaboración médico-quirúrgica. El tratamiento quirúrgico se refiere a la atención de la herida o de la cavidad infectada (debridación y la eliminación de los tejidos necróticos, secuestros, etc.).

El tratamiento médico consiste en el empleo de la sueroterapia específica y de los sulfonamidos.

SUERO ANTIGANGRENOSO.—El suero antigangrenoso tiene un alto valor antitóxico. Se obtiene inmunizando separadamente caballos con las correspondientes toxinas de los gérmenes anotados. Son en realidad sueros monovalentes que después se mezclan para la obtención de un suero polivalente.

Se administra el suero por las vías corrientes y a la dosis media de 100 cc.

Suero antigangrenoso (de la F. Ch. III): Se obtiene inmunizando equinos con cada una de las toxinas de los principales gérmenes de la gangrena gaseosa, por separado (B. perfringens, Vibrio séptico, B. hystoliticus, B. oedematiens), y mezclando después en ciertas proporciones los sueros monovalentes así obtenidos.

Suero antigangrenoso. Instituto Bacteriológico de Chile. Mezcla de los siguientes sueros monovalentes: antiperfringens: 8 partes; antivibrión séptico: 6 partes; antihistolítico: 5 partes, y antioedematiens: 4 partes. Ampolletas de 10 y 20 cc.

Suero antianerobio. Instituto Bacteriológico de Chile. Ampolletas con 2.000 U. I. de suero antitetánico: 400 U. I. de suero antiperfringens y 500 U. I. de suero antivibrión séptico. Uso preventivo.

QUIMIOTERAPIA.—La droga de elección hasta el momento es la sulfanilamida. Se dará a la dosis inicial de 6 g. Las dosis siguientes serán de 1 g. cada 4 horas, día y noche, hasta 48 horas después que la temperatura se normalice. De allí en adelante, 0,5 g. cada 4 horas, día y noche, hasta que la convalecencia sea completa.

También en estos casos, como en la erisipela, puede aplicarse localmente la sulfanilamida.

En el momento actual, la alta caudad terapéutica de la sulfanilamida para las infecciones a gas bacilo, ha sido superada por la sulfadiazina. Las dosis y modo de empleo son los mismos que los de la sulfanilamida.

La radioterapia es también un recurso interesante en estos casos (ver pág. 155).

DIFTERIA

Es la toxi-infección producida por el bacilo de KLEBS y LOEFFLER. 1-4 días después del contagio aparecen las manifestaciones generales y locales de la enfermedad. El diagnóstico de probabilidad es fácil de sentar por los caracteres del exudado (de color gris-sucio, adherente a las tonsilas y cubriendo en muchos casos los tejidos vecinos). Sin embargo, el diagnóstico de certeza sólo puede hacerse por el examen bacteriológico. La localización más frecuente de la difteria es la angina diftérica. La localización primitiva en la laringe y en las vías respiratorias da lugar al llamado crup diftérico, cuyo diagnóstico en el niño ofrece muchas veces serias dificultades. Por último citamos las localizaciones nasal, conjuntival, etc.

La reacción general del organismo a esta infección tiene las características de una toxemia.

TRATAMIENTO.—Consiste en el empleo de la antitoxina diftérica que se obtiene inmunizando caballos con toxina diftérica. Es, por consiguiente, un suero antitóxico, purificado, concentrado y titulado en unidades antitóxicas.

La eficacia de la sueroterapia puede juzgarse por las cifras de mortalidad: mientras la enfermedad sin tratamiento tiene una mortalidad extraordinariamente elevada, 50 a 70%, con la sueroterapia aplicada precozmente se reduce a 3-5%. Factor de importancia primordial para la obtención de estos buenos resultados es la aplicación precoz del suero, como puede deducirse del cuadro siguiente:

| | | |
|-------------------------------------|--------|---------------|
| Tratados el primer día | 5,27% | de mortalidad |
| segundo día | 8,11% | |
| tercer día | 14,91% | |
| cuarto día | 23,67% | |
| quinto día | 26,70% | |
| después del 5.º día | 28,70% | |

La acción de la sueroterapia es prácticamente inmediata: a las pocas horas se observan cambios en el estado general del enfermo (disminuye la

taquicardia, se modera la temperatura, aumenta la diuresis); los cambios locales que siguen son la detención del proceso de formación de nuevos exudados, la limitación de los existentes y su desprendimiento ulterior.

Modo de administración y dosis.—La forma corriente de administración es la vía intramuscular y es aconsejable inyectar la dosis total de una vez. Se regula la posología de acuerdo con el peso corporal del enfermo y la gravedad o tipo de la infección. Se deberán considerar como infecciones graves: a) aquellas que sean tratadas tardíamente; b) las formas laríngeas (crup diftérico); c) las asociaciones del bacilo diftérico con otros gérmenes, especialmente el Estreptococo de la escarlatina.

Así, la posología podrá calcularse según el esquema siguiente:

Formas leves y medianas: 250 U. por k. de peso
Formas graves: 500 U. por k. de peso.

Hay autores que critican el empleo de dosis variables atendiendo al peso corporal y dicen, no sin razón, que la cantidad de toxina circulante es función solamente de la extensión de las lesiones: un centímetro cuadrado de exudado diftérico en la garganta de un niño o de un adulto libera exactamente la misma cantidad de toxina y necesitarían ambos, en consecuencia, iguales dosis de antitoxina para su neutralización.

En realidad no hay inconvenientes en elevar las dosis de suero más allá de las normas señaladas y, sobre todo, en renovar la dosis a las 24 horas si con la primera no se obtienen los resultados esperados.

Antitoxina diftérica (de la F. Ch. III). Suero antidiftérico purificado. Antitoxina diftérica concentrada. Antitoxina diftérica refinada. Globulinas antidiftéricas. Producto a base del suero de equinos inmunizados contra la toxina diftérica, con una actividad mínima de 500 U. antitóxicas por cc.

Suero antidiftérico. Instituto Bacteriológico de Chile. Ampolletas con 1.500; 3.000; 5.000; 10.000; 15.000 y 20.000 U. antitóxicas.

CRUP DIFTERICO.—Esta localización amenaza la vida del enfermo por asfixia. Conjuntamente con la inyección de antitoxina habrá que proceder a eliminar el peligro de obstrucción por la intubación o la traqueotomía. Ambos procedimientos tienen ventajas e inconvenientes. La intubación tiene que hacerla un individuo experto, un especialista; requiere una vigilancia permanente del paciente (el tubo suele ser expulsado con la tos) y no es raro que, llegado el momento de retirar el tubo, se produzca una especie de hábito al tubo, con las consiguientes manifestaciones de espasmo de la glotis, que obligan a una nueva intubación. Es más bien un accidente de orden neuro-vegetativo, que puede prevenirse con el empleo de medicamentos sedantes (luminal, bromuros). La traqueotomía exige una técnica operatoria muy simple; puede ser practicada por cualquier médico y no requiere gran vigilancia post-operatoria. Se le objeta que la cicatriz del cuello es antiestética.

COMPLICACIONES TARDIAS DE LA DIFTERIA.—Como consecuencia del empleo tardío o insuficiente de la antitoxina, pueden observarse parálisis musculares (del velo del paladar, de la deglución, del ojo). La parálisis del velo del paladar no tiene otro inconveniente que el trastorno de la fonación. Cura espontáneamente y es necesario indicar solamente el reposo en cama. El cloruro de tiamina (pág. 606), empleado en estos casos no ha demostrado una eficacia concluyente; tampoco la estriquina.

La parálisis de los músculos de la deglución debe ser vigilada por el peligro de las neumonías por aspiración alimenticia. Mientras tal peligro existe, la alimentación del enfermo debe hacerse por sonda. También como en el caso anterior, la regresión espontánea es la regla.

CARBUNCLO

Es producido por el bacilo anthraxis o Bacteridia de DAVAINE. Los tipos clínicos de ésta infección son las formas cutáneas, intestinales y pulmonares. Afortunadamente las formas cutáneas son las más frecuentes y de éstas lo es más la pústula maligna que el edema maligno. Decimos afortunadamente porque cuando la infección se hace por aspiración (obreros que trabajan en cueros) o por ingestión, se producen las formas neumónicas e intestinales que son fatales en la totalidad de los casos.

El tratamiento de la pústula maligna y del edema maligno consiste en el empleo del suero anticarbuncloso. Este suero se obtiene por inmunización del caballo con dosis crecientes de una emulsión de bacilos carbuncloso, atenuados primero y después de alta virulencia. Además se inyecta el animal con ciertas sustancias que se denominan agresinas, obtenidas de animales de experiencia muertos de carbunclo. El suero se titula midiendo el poder de protección frente a una dosis mortal de bacilos carbuncloso.

El suero anti-carbuncloso es eficaz contra la infección localizada, pero carece de acción en la bacteremia. Se le administra por la vía intramuscular en cantidades de 50 a 120 cc. En los casos graves se está autorizado para hacer una inyección por la vía endovenosa y repetir la dosis inicial cada 8 horas por vía intramuscular.

Suero anti-carbuncloso (de la F. Ch. III): Se obtiene de equinos o bovinos, inmunizados durante largo tiempo con dosis crecientes de una emulsión de bacilos carbuncloso, primero atenuados y después cada vez más virulentos. Se titula inyectando un cuy con 2 cc. de suero por vía intraperitoneal y 24 horas después, con 10 dosis mínimas mortales de bacilos virulentos. El animal debe sobrevivir.

Suero anticarbuncloso. Instituto Bacteriológico de Chile. Ampolletas con 10 cc.

El tratamiento local se reduce al empleo de gases o apósitos esterilizadores y empapados en solución de Dakin. No son convenientes ni la incisión ni las inyecciones locales, como era corriente en otros tiempos, rodeando la pústula de sustancias o de soluciones antisépticas con el objeto de bloquear una posible extensión del proceso.

Solución de hipoclorito de sodio. (Solución de Dakin) de la F. Ch. III. Solución acuosa débilmente alcalina de hipoclorito de sodio que contiene 0,5% de cloro activo.

| | | |
|-------------------------|------------|-------|
| Hipoclorito de calcio | | c. s. |
| Carbonato de sodio | | c. s. |
| Bicarbonato de sodio | | c. s. |
| Agua potable | | c. s. |
| Permanganato de potasio | | c. s. |

Líquido transparente, de color rosado y de olor a cloro.

TETANO

El agente etiológico del tétano es el Clostridium tetani (bacilo de NICOLAIER). La infección por el C. tetani representa la típica enfermedad infecciosa que es determinada exclusivamente por la acción de una toxina. La toxina tetánica es seguramente la más violenta de las toxinas conocidas; presenta afinidad por el sistema nervioso y se manifiesta por el conocido tétano-espasmo.

El C. tetani es un saprófito del intestino del caballo y de otros animales y aún del intestino del hombre. Tiene la particularidad de que su forma esporulada es extraordinariamente resistente a los agentes climáticos y químicos y de allí que el estiércol, la tierra, etc., puedan mantener por años la contaminación.

El sitio de entrada del germen al organismo es habitualmente una herida, siendo importante señalar que las heridas punzantes de los pies fasciatis han sido señaladas en todos los países. Infecciones accidentales por cat-gut han sido señaladas en todos los países.

La incubación de la infección es sumamente variable, desde algunos días hasta varios meses, teniendo esto una importancia trascendental para juzgar de la gravedad del cuadro: a más corto período de incubación, mayor gravedad.

TRATAMIENTO.—Cuidados generales.—El enfermo debe ser aislado en un cuarto obscuro y protegido de ruidos, con el objeto de evitar cualquiera excitación que conduzca al estallido de las crisis convulsivas. El trismus, síntoma característico de la enfermedad, dificulta la alimentación y es necesario, muchas veces, proceder a la alimentación por sonda nasal.

Tratamiento medicamentoso inespecífico.—Hay una serie de medicamentos que sirven para atenuar o suprimir las angustiosas crisis del tétano y que facilitan de este modo la ejecución de la terapéutica eficaz, que consiste en el empleo de la sueroterapia específica. Se administrarán los barbitúricos (fenobarbital, por ejemplo) por la vía oral, si esto es posible, o fenobarbital soluble por las vías subcutánea, intramuscular o endovenosa. Igualmente puede emplearse la vía rectal, administrando enemas de Nembutal, a la dosis de 20 cg. o más, varias veces en el día. Si esto tampoco fuere suficiente para controlar un estado de crisis tetánicas subintrantes, se aconseja la narcosis rectal por la Avertina (tribromoetanol), a dosis de 6-8 cg. por k. de peso, que ofrece la particularidad de producir una anestesia prolongada (3 a 4 horas), lo que permite hacer las inyecciones correspondientes de la antitoxina por cualquier vía, aun por la vía raquídea si es necesario.

Tratamiento quirúrgico.—Se refiere a la curación de la herida que sirvió de puerta de entrada a la infección. Muchas veces, si se trata de un tétano de largo período de incubación, la herida ya ha cicatrizado cuando estalla la sintomatología de la enfermedad. Son muchos los que aconsejan incindir la cicatriz con el objeto de drenar tejidos en los cuales teóricamente debe existir el germen y suprimir así un foco de producción de nuevas cantidades de toxina.

Antitoxina tetánica. Suero antitetánico.—Se obtiene inmunizando caballos con toxina tetánica. Sus propiedades antitoxicas son medidas según el método internacional en unidades antitoxicas.

La acción de la toxina antitetánica se reduce exclusivamente a la neutralización de las toxinas circulantes; carece totalmente de efecto sobre aquella fracción que ya se ha fijado en las células nerviosas. De esto se desprende que la vía de administración de la antitoxina, contrariamente a lo aconsejado hasta hace algún tiempo, debe ser la vía intramuscular, rechazando las vías intrarraquídea y subcutánea. La vía endovenosa se reserva para los casos más graves, con el objeto de acelerar la neutralización de la toxina por la antitoxina.

Las dosis de antitoxina a emplear son sumamente variables. Se aconseja iniciar el tratamiento con 10.000 a 20.000 U., para repetir las una o más veces en el día, hasta alcanzar el control de la enfermedad. Algunos han llegado a inyectar cantidades realmente enormes de antitoxina; nosotros mismos hemos tenido enfermos que curaron después de haber recibido más de un litro de suero (varios millones de U.). Son muchos los que creen que los éxitos así alcanzados, se habrían obtenido en igual forma con dosis menores de suero y esto no haría otra cosa que encarecer un tratamiento de por sí costoso. En la práctica sucede que en realidad es sumamente di-

este factor desconocido que previene la deficiencia causante de la diarrea, sugieren los autores el término de vitamina M.

Los estudios bacteriológicos sobre esta disentería avitaminica fueron realizados por JANOTA y DACK, de Chicago. Se dieron grandes dosis de bacilos disentéricos vivos a los monos sin producir la disentería; mientras la dieta de estos animales era adecuada, se comportaban como portadores sanos de bacilos de FLEXNER. Tan pronto como los animales eran colocados en una dieta deficiente en vitamina M, se desencadenaba una típica disentería bacilar. Los monos en dietas deficientes en vitaminas A, C y D, además de la carencia M, no presentaron una mayor gravedad en su enfermedad.

Estos resultados deben ser interpretados como una prueba de que la carencia M causa una disminución de la resistencia microbiana de la mucosa gastro-intestinal, y que tanto la disentería como la colitis ulcerosa y la gingivitis son la resultante de la acción en estas condiciones de agentes saprófitos habitualmente presentes en estas mucosas. Se sabe también que por lo menos la administración de levadura de cerveza es factor de curación en la infección experimental por bacilos disentéricos. Por el momento y mientras no se determine la responsabilidad de un determinado factor dentro del grupo B, hay conveniencia en tratar a estos enfermos con levadura de cerveza en tabletas o comprimidos titulados en su contenido vitamínico.

CHANCRO BLANDO

Infección venérea producida por el bacilo de DUCREY. El diagnóstico de la lesión se hace por sus caracteres clínicos y por la brevedad de su período de incubación, que difiere grandemente del chancro sífilítico.

TRATAMIENTO.—El tratamiento de la ulceración se hace de preferencia, hoy día, con el empleo de los sulfonamidos (sulfanilamida, sulfapiridina y sulfatiazo). Se aconseja proceder en la forma siguiente: 5 g. por día durante 5 días, continuar con 2,5 g. por día hasta la completa cicatrización.

La complicación frecuente de la infección es el bubón, que debe ser tratado con reposo en cama y con los mismos agentes quimioterápicos, interviniendo quirúrgicamente con drenaje mínimo en los casos de estricta necesidad.

FIEBRE ONDULANTE, FIEBRE DE MALTA, BRUCELOSIS, MELITOCOCIA

El germen infectante es la Brucela abortus, de la cual hay 3 variedades, melitensis, bovina y porcina. Se trata de una infección prolongada, de muy baja mortalidad, que evoluciona en un plazo medio de 3 a 4 meses, con notable tendencia a las recidivas.

TRATAMIENTO.—El tratamiento consiste en la aplicación de las medidas generales de tratamiento de todas las enfermedades infecciosas, en lo que se refiere a reposo, dieta, empleo de medicamentos sintomáticos, sobre todo dirigidos contra los dolores articulares, cefaleas, etc., vigilancia de la sangre en el deseo de evitar el desarrollo de una anemia, etc.

La enfermedad no tiene, hasta el momento, un tratamiento específico. Se han ensayado, y sólo los mencionamos a título de información, el suero antimelitensis, la piretoterapia, las vacunas, los sulfonamidos y la Neoarsconcluyente. Si el médico tratante desea actuar con alguno de estos procedimientos, el más aconsejable parece ser el empleo de las vacunas específicas o inespecíficas, con el objeto de provocar una serie de shocks, con algunos días de intervalo, movilizandando así los elementos de inmunidad.

INFECCIONES POR VIRUS

RESFRIO COMUN

Es seguramente la enfermedad infecciosa más frecuente. El agente etiológico es un virus filtrable, al cual vienen a asociarse con frecuencia otros gérmenes (Micrococcus catarrales, neumococos, bacilo de FRIEDLAENDER, etc.).

La infección se presenta con una notoria tendencia estacional y se caracteriza por sensación de malestar, fiebre moderada (falta totalmente en muchos casos), dolor de garganta, cabeza abombada y catarro naso-laringotraqueal. Este catarro hace su evolución desde una fase serosa, pasando por una fase mucosa, hasta terminar en una secreción francamente purulenta. La duración es breve, de 1 a 2 días, pudiendo prolongarse algo más, lo que depende en general de la aparición de complicaciones, siendo las más frecuentes, la otitis, sinusitis, bronquitis, etc.

TRATAMIENTO.—El resfrío común no tiene tratamiento específico. Los objetivos del tratamiento deben plantearse en la forma siguiente: 1.—necesidad de disminuir las molestias del enfermo; 2.—evitar las complicaciones, y 3.—disminuir los riesgos del contagio para los individuos que lo rodean. Planteado así el problema, las normas del tratamiento serán las siguientes:

Medicamentos.—Serán empleados con parsimonia, no exagerando jamás su uso y venciendo, no pocas veces, los prejuicios del enfermo. De estos medicamentos, el más interesante es la aspirina, que se aconseja dar a los individuos la dosis media de 1,5 a 2 g. por día, conjuntamente con la administración de bebidas calientes. Podrá prescribirse sola o asociada con opiáceos, con el objeto de disminuir las molestias derivadas del catarro de las mucosas de las vías respiratorias altas. De estos opiáceos usamos habitualmente los Polvos de Dover, que nos parece la preparación más cómoda y eficaz. Podrá prescribirse, por ejemplo:

| | |
|--------------------------------------|---------|
| Rp./ | 0,5 g. |
| Aspirina | 0,2 g. |
| Polvos de Dover | 0,05 g. |
| Citrato de cafeína | |
| Para una oblea, a tomar 3 en el día. | |

En el tratamiento del dolor de garganta hay que evitar las llamadas to-caciones o pincelaciones, que se hacen con sustancias más o menos irritantes. Basta en general con gargarismos calientes de NaCl en solución isotónica o de aspirina, 1 g. por 250 cc. de agua. La obstrucción nasal se combate eficazmente instilando una solución de adrenalina al 1 o/oo, 2 a 3 gotas varias veces en el día.

Dicta.—No requiere de cuidados especiales.
Reposo.—Reposarán en cama los enfermos febricitantes; los demás se relegarán a su pieza. Con esto nos proponemos evitar la posibilidad de

nuevos contagios en un enfermo que se encuentra en condiciones de menor resistencia, y controlar, por otro lado, la propagación del catarro a las personas que lo rodean. El reposo tiene además la ventaja de prevenir las complicaciones.

COMPLICACIONES.—Estas son: la otit's, cuyo tratamiento consiste en el empleo de los sulfonamidos. En todas las complicaciones se empleará además la revulsión local, los opiáceos (polvos de Dover). De mucha importancia son las condiciones de humedad y temperatura del cuarto del enfermo; una temperatura apropiada y un grado higrométrico suficiente calman de un modo admirable las molestias del enfermo (vaporizaciones).

INFLUENZA. GRIPPE

Es una enfermedad infecciosa de carácter epidémico, producida por un virus filtrable. Enfermedad altamente contagiosa, que se caracteriza por un comienzo brusco, con fiebre, malestar general, dolores musculares, a los que siguen fenómenos catarrales de las vías respiratorias superiores. El diagnóstico debe tomar en cuenta la noción epidémica de la afección.

TRATAMIENTO.—La gripe no tiene tratamiento específico. Su tratamiento consiste en el empleo de los mismos procedimientos que hemos señalado para el resfrío común, pero aplicados con más estrictez, debido a la mayor importancia del cuadro clínico.

La convalecencia de estos enfermos requiere también una mayor vigilancia. No deben abandonar el lecho antes de varios días de apirexia, con el objeto de evitar las complicaciones (neumonía, bronconeumonía, sinusitis), que ensombrecen el pronóstico.

Vacunoterapia y vacunas profilácticas en el resfrío común y en la gripe.—Existen numerosas vacunas destinadas a este objeto. Ninguna de ellas merece el honor de ser considerada como un medicamento específico, desde el momento que el agente causal de ambas infecciones es un virus filtrable y las vacunas son fabricadas con gérmenes como el cocobacilo de PFEIFFER, neumococos, microcos catarrales, estafilococos. Su acción, en teoría, no podrá ser otra que la de una proteínoterapia inespecífica y de inmunización contra las complicaciones producidas por la asociación microbiana. Fuera de dudas está que el empleo curativo de estas infecciones no encuentra en las vacunas un recurso de interés. En cuanto al empleo profiláctico de las mismas, en diversos países y especialmente en Norteamérica han sido ensayadas en grandes grupos de personas, sin que pueda concluirse que ejerzan una acción protectora. DIEHL y colaboradores ensayaron un tipo standard de vacuna en una serie controlada de estudiantes y no pudieron obtener evidencia alguna de que estas vacunas redujeran las complicaciones del resfrío. Obtuvieron solamente una pequeña reducción, 25%, en la morbilidad del grupo estudiado. Otro informe nos viene de BRISTOL, quien experimentó en trabajadores de una industria norteamericana y cuyas conclusiones señalan una evidente reducción en la severidad, duración y frecuencia de las complicaciones de la enfermedad, pero no se logró una disminución en la incidencia de la misma. Cree el autor que debe considerarse como muy dudoso el valor científico de las vacunas contra el resfrío común y la influenza. Tal vez puedan ser de utilidad estas vacunas en personas susceptibles, que año tras año, y aun varias veces en el año, sufren la enfermedad, pero sólo a título preventivo.

SARAMPION. ALFOMBRILLA

Enfermedad infecciosa producida también por un virus filtrable y altamente contagiosa; después de un período de incubación variable de 8 a 12 días estallan los síntomas, caracterizados por fiebre, catarro conjuntival y de las vías respiratorias superiores; a continuación viene el período eruptivo, consistente en un rush máculo-papular.

TRATAMIENTO.—Reposo en cama y aislamiento del enfermo, no sólo con el fin de evitar el contagio de otras personas, sino también para proteger el paciente de otros contagios, de los cuales el más temible es el *Streptococo hemolítico*.

En líneas generales, el tratamiento no difiere del de otras enfermedades infecciosas agudas, como la gripe o el resfrío común. Tratamiento específico no tiene la enfermedad una vez declarada.

Tratamiento profiláctico. Suero de convalecientes.—Está indicado en los niños pequeños, menores de 3 años, debido a que la mortalidad en ellos es considerable. Del mismo modo está indicado en los niños débiles y en los que tienen antecedentes de tuberculosis. En los demás, el tratamiento profiláctico sólo debe perseguir la atenuación. Su empleo significa post-poner una infección a la que se encuentran expuestos todos los niños en la edad escolar y al indicarse sistemáticamente en todos los niños, podría tenerse como consecuencia la transformación de una enfermedad de la infancia en una enfermedad del adulto y esto no deja de tener inconvenientes serios, desde el momento que se sabe que muchas veces en el adulto la epidemia adquiere los caracteres de una enfermedad grave. Esto fue observado en las aglomeraciones de los ejércitos en la primera Guerra Mundial.

El suero de convalecientes de sarampión contiene anticuerpos específicos que protegen eficazmente contra la infección cuando se le administra en los 5 primeros días que siguen al contagio; entre el quinto y el noveno día, el efecto del suero de convalecientes es solamente el de una atenuación de la enfermedad y de profilaxis de las complicaciones. A partir del noveno día eventualmente pueden observarse algunos efectos si es inyectado antes del período eruptivo. Después su efecto es absolutamente nulo. La inmunidad conferida por el suero de convalecientes dura 2 a 4 semanas. La inmunidad conferida por el suero de convalecientes es incompleta, se prona, a menos que, habiéndose adquirido una protección incompleta, se produzca una forma atenuada de sarampión y venga a sumarse una inmunidad activa y durable. Este sería el resultado ideal, pero es difícil obtenerlo a voluntad.

Dosis recomendadas por THALHELMER (1938): Dosis mínima protectora dentro de los 5 primeros días que siguen al contagio, para niños de 5 años o menos: 5 cc. intramuscular; agregar 1 cc. más por cada año sobre 5.

Para obtener una forma atenuada de sarampión y de este modo una inmunidad definitiva, lo que estará indicado en los niños sanos y mayores de 5 años, administrar la mitad de la dosis anotada antes de traspasar el quinto día después del contagio; la dosis se dará completa cuando la prevención se haga entre el sexto y séptimo día.

El suero se obtiene entre el séptimo y el décimo día después de la defervescencia térmica del sarampión. El procedimiento consiste en extraer en forma aséptica la cantidad de sangre apropiada, alrededor de 50 cc., tratarla y centrifugarla. El plasma es separado y envasado en ampollitas, en la dosis que se desee.

El suero de convaleciente es difícil de obtener, aunque en el momento actual hay ya algunos laboratorios que lo ofrecen en las grandes ciudades. Si no es posible conseguirlo, el tratamiento puede hacerse empleando simplemente sangre total del adulto y sangre de convalecientes. Para calcular la equivalencia en materia de dosis, tengase presente que cuando se emplea sangre de convalecientes en lugar de suero, la dosis debe ser 4 veces mayor y cuando se emplea sangre de adulto, la dosis debe ser 8 veces mayor que la de suero de convalecientes.

Por todas estas dificultades es que se introdujeron las globulinas, es decir, extractos placentarios purificados, con el objeto de concentrar estos anticuerpos. El procedimiento nació del hecho conocido que el recién nacido tiene inmunidad al sarampión por transmisión transplacentaria. Pues bien, en la placenta existen las mismas sustancias inmunizantes contenidas en el suero de la madre y de allí que los extractos placentarios purificados tengan lógicamente un poder de inmunización que, por lo menos, equivale al suero del adulto. El procedimiento tiene inconvenientes debido a las reacciones más o menos frecuentes y más o menos importantes que ocasiona. Estas son: reacciones locales, en el sitio de la inyección (procesos inflamatorios) o reacciones febriles generales. Es por esto que, de ser posible, las preferencias deben estar por el empleo del suero de convalecientes. La globulina se titula en unidades de protección a base de comparaciones con el suero de convalecientes.

LINFOGRANULOMA INGUINAL. ENFERMEDAD DE NICOLAS-FAVRE. LINFOGRANULOMA VENEREO

Es una enfermedad venérea, caracterizada por una adenopatía o bubón, rectitis estenosante, linfangitis de los genitales externos. Se acostumbra dividir la evolución de la infección como en la sífilis, en: 1.º infección primaria, que frecuentemente pasa desapercibida; es una pequeña ulceración herpetiforme en los genitales; 2.º período secundario, de compromiso ganglionar, que aparece a las 2-4 semanas del contagio, y 3.º período terciario, caracterizado por la estenosis rectal, fístulas perineales y ulceraciones crónicas de la vulva.

TRATAMIENTO.—El tratamiento consiste en el empleo de los sulfonamidos. Tanto la sulfanilamida como la sulfapiridina han demostrado una acción en la infección experimental linfogranulomatosa; en la Clínica estos resultados han sido corroborados. De los sulfonamidos, los más eficaces son la sulfapiridina y el sulfatiazol. Se indican curas a dosis medias de 3 g. diarios, durante 8 a 10 días, intercalando periodos de descanso y repitiendo una segunda y aún una tercera cura si fuera necesario.

Los efectos se manifiestan en una regresión del bubón inguinal, que funde con extraordinaria rapidez, y de las lesiones ano-rectales. Las molestias subjetivas de esta última localización ceden rápidamente, a los 3 a 4 días: la defecación deja de ser dolorosa, cesan los pujos. Al cabo de un mes puede decirse que la mejoría alcanza al 60% de los pacientes. Naturalmente que cuando se trata de una rectitis estenosante, las molestias se atenúan, pero en un elevado porcentaje persisten, debido justamente al obstáculo mecánico. El tratamiento de estos casos debe prolongarse por varios meses, repitiendo las curas con intervalos apropiados.

Aparte de las enfermedades infecciosas ya revisadas, queda un buen número en las cuales el tratamiento se reduce al empleo de procedimientos

generales, como los ya enunciados en la pág. 807 y que, careciendo de un tratamiento verdaderamente eficaz o específico, las indicaciones de orden sintomático son las que lógicamente se desprenden de la modalidad de la infección. Entre éstas podemos enumerar:

POLIOMIELITIS. PARALISIS INFANTIL

Los ensayos de suero de convalecientes y de animales hiperinmunizados han fracasado. Al comparar el porcentaje de enfermos que no llegan a la parálisis (75%) en la enfermedad sin tratamiento, y los resultados obtenidos con estos sueros, se ve que no hay modificación de esta cifra.

ENCEFALITIS EPIDEMICA. ENFERMEDAD DE VON ECONOMO

Hay varios tipos: la encefalitis descrita primitivamente por VON ECONOMO en la pandemia de 1917 a 1922; los tipos del virus St. Louis, caracterizados por una evolución más aguda, pero que no deja secuelas de la parálisis post-encefálica; el tipo de la encefalitis japonesa, que presenta algunas variantes sobre las anteriores.

Ninguna de ellas ofrece la posibilidad de un tratamiento eficaz y específico. El tratamiento queda circunscrito únicamente a la vigilancia del enfermo y a la aplicación de los procedimientos generales. El tratamiento de la paresia post-encefálica es del resorte de las medicaciones propias de la especialidad de neurología.

VARICELA Y HERPES ZOSTER

Son dos afecciones específicas producidas por el mismo virus. La primera se presenta como una infección general y la segunda como una infección de localización en el ganglio de las raíces posteriores.

En el herpes zoster, las indicaciones corresponden al empleo de los medicamentos analgésicos, de los tópicos locales con el objeto de proteger la erupción de la infección secundaria y del eventual empleo de la radioterapia y de los procedimientos destinados a combatir la neuralgia post-zosteriana.

VIRUELA. RUBEOLA. PAROTIDITIS EPIDEMICA

Para todas ellas solamente existe el tratamiento sintomático.

RABIA

Se encuentra en una posición especial. Es una enfermedad fatal en la totalidad de los casos, cuando los síntomas ya han estallado. Pero el tratamiento profiláctico es eficaz y se hace con el empleo de la vacuna antirrábica, vacunación que se inicia desde el momento mismo en que se ha hecho o se sospecha producida la inoculación, aprovechando el largo período de incubación de la enfermedad. La vacuna es estrictamente preventiva y se inyecta en dosis progresivas. Es un virus fijo, obtenido por inoculación en el conejo.

PSITACOSIS, DENGUE, FIEBRE AFTOSA, COLERA, FIEBRE AMARILLA

Todas ellas ofrecen solamente la oportunidad de tratamientos sintomáticos.

PESTE O FIEBRE BUBONICA

Si bien esta infección cuenta con un suero antipestoso obtenido por hiperinmunización del caballo con el bacilo de YERSIN, su eficacia sólo es segura en los casos de empleo profiláctico en los individuos expuestos al contagio. Las expectativas de éxito son dudosas en los casos de la enfermedad en pleno desarrollo.

MICOSIS

Los hongos, como agentes patógenos, son conocidos desde antes de la era bacteriana y así, la Escuela Francesa conocía perfectamente el agente causal de las tiñas. A pesar del tiempo transcurrido, es indudable que el conocimiento que se tiene de los hongos dista mucho de ser el acabado y completo conocimiento que se tiene de las bacterias y de otros microbios.

La importancia patógena de los hongos es considerable. Gran variedad de ellos poseen este carácter y son capaces de producir enfermedades e infecciones de tipo generalizado, lo mismo que procesos localizados en la piel y en las mucosas. Además, y este conocimiento es más reciente, toman parte importantísima en la inducción de enfermedades por hipersensibilidad o alérgicas, como nos ha sido posible demostrarlo por el estudio sistemático de las pruebas cutáneas para alérgenos obtenidos de diversos hongos.

Las formas patógenas, sin tomar en cuenta el papel alérgico, son:

- 1.—**Actinomicosis**, que puede dar lugar a manifestaciones cutáneas, cérvico-faciales, torácicas o pulmonares y aun abdominales, como la actinomicosis ileo-cecal.
- 2.—**Criptococosis**, muy semejante a la anterior en sus manifestaciones patógenas.
- 3.—**Moniliasis**, produciendo lesiones en la boca, en la vagina, en las uñas y en la piel, y pudiendo, por aspiración o generalización, llegar a la producción de lesiones en los bronquios y pulmones.
- 4.—**Blastomicosis**, de localización cutánea, de preferencia en las partes expuestas; pero también con posibilidad de localización en el pulmón, en el sistema óseo y aun en las vértebras.
- 5.—**Coccidiosis**, agente del granuloma fúngico, con lesiones semejantes a las de la tuberculosis pulmonar y con localizaciones cutáneas y aun subcutáneas.
- 6.—**Geotricum**, que determina exclusivamente lesiones cutáneas.
- 7.—**Histoplasmosis**, enfermedad caracterizada por esplenomegalia, hepatomegalia, fiebre, consunción, leucopenia y anemia, descrita por primera vez en Centro América y cuyo agente causal es el *Histoplasma*.
- 8.—**Esporotricosis**, sus lesiones se caracterizan por procesos inflamatorios crónicos de los ganglios linfáticos y del tejido celular subcutáneo y por la formación de úlceras crónicas, indoloras. Puede generalizarse y provocar lesiones en cualquier órgano.

9.—**Cromoblastomicosis**, micosis descrita por primera vez en El Rásid y caracterizada por lesiones que se localizan exclusivamente en los pies y en las piernas.

10.—**Maduromicosis**, descrita por primera vez en el Policlínico de Mamenos una decena de diversas variedades de hongos.

11.—Por fin, la **Aspergilosis**, cuya localización más común se hace en el oído, pudiendo hacerse también en los senos, en la órbita, en el tejido óseo general, en la vagina, en los bronquios y en el pulmón.

TRATAMIENTO.—El tratamiento se hace empleando medicamentos fungicidas y otros procedimientos.

FUNGICIDAS.—La palabra fungicida, estrictamente hablando, no corresponde exactamente a la acción de los medicamentos que se van a emplear. Estos medicamentos muchas veces hasta carecen de una acción fungistática, aun a concentraciones bastante elevadas. Por ejemplo, la **crisarrobina**, el **pirogalol**, el **azufre** y aun el **hiposulfito de sodio**, no son capaces de inhibir el crecimiento de los hongos a concentraciones de 1/10, mientras que el ácido benzoico y el ácido salicílico ofrecen propiedades fungistáticas a diluciones de 1/40 y 1/50 respectivamente. Con la combinación de ambos ácidos se prepara una pomada antiparasitaria muy útil, conocida con el nombre de **ungüento de WHITFIELD**, que tiene propiedades fungistáticas y fungicidas in vitro hasta diluciones bastante elevadas. El **iodo**, el **fenol**, el **beta-naftol** y el **bicloruro de mercurio** son fungistáticos a diluciones elevadas; pero actúan como verdaderos fungicidas a concentraciones mayores. El **resorcinol** es fungistático a concentraciones de 1/2.000, pero, en cambio, no es fungicida.

Clínicamente no hay duda de la eficacia de estos remedios; en epidermoficias puede obtenerse la curación clínica, certificada por exámenes microscópicos y por cultivos negativos, con drogas de leve acción fungistática in vitro. La explicación de estos hechos reside en las acciones secundarias de los medicamentos, más que en la directa acción sobre el hongo. Los medicamentos activos para las localizaciones cutáneas tienen como propiedades comunes las siguientes: 1.—provocan la exfoliación de las capas superficiales de la piel, y 2.—producen hiperemia cuando se aplican por medio del masaje. Además, todas o casi todas estas sustancias son reductoras y, por consiguiente, destruyen los hongos, que son aerobios, por privación de oxígeno. En cuanto a la exfoliación, la producen ya sea por una acción desecante, tal como el resorcinol, deshidratando las capas superficiales y haciéndolas desprenderse, o por acción queratolítica, como lo hace el ácido salicílico, esto es, provocando la hinchazón de la capa córnea, la que termina por desintegrarse en escamas, que se desprenden. En las epidermoficias se eliminan así junto con las escamas los hongos que viven en la capa córnea y se obtiene la curación de la enfermedad sin una verdadera destrucción del agente etiológico.

Las sustancias que con mayor frecuencia se emplean son: bálamo del Perú, **crisarrobina**, **pirogalol**, **iodo**, **bicloruro de mercurio**, **mercurio amoniacal**, **brea**, **fenol**, **tiósulfato de sodio**, **betanaftol**, **azufre**, **resorcinol**, **ácido salicílico**, **ácido benzoico**, **timol**, **esencia de canela**.

Esquema de tratamiento de las micosis

- 1.—**Micosis generalizadas**, especialmente de los órganos internos: micosis pulmonar, abdominal, ósea, etc. Tratamiento: medicación fungistática o fungicida interna.

- 2.—Epidermomicosis: a) Epidermoficias: antiséptico o fungicida más des-
 camación (queratolítico).
 b) Tricoficias: antiséptico o fungistático más depilación.
 3.—Dermatomicosis: antisépticos o fungicidas externos e internos.

Ioduro de potasio.—Es el medicamento fungicida más antiguamente conocido. Ejerce una acción eficaz en la mayoría de estas infecciones. En la Coccidiosis su empleo, sin embargo, es totalmente inútil. También parece carecer de efecto en la infección por Geotricum y en la Histoplasmosis. Sus efectos, en cambio, pueden calificarse como de realmente maravillosos en la esporotricosis. La manera de administrarlo es por la vía oral en una solución a saturación.

Rp./
 Ioduro de potasio aa.
 Agua destilada

Se puede proceder en dos formas: una, llamada el método rápido, consiste en dar 10 gotas 3 veces al día de esta solución, de preferencia después de las comidas, e ir aumentando en 3 gotas cada día; la otra es el procedimiento llamado lento, en que el tratamiento se inicia con una gota al día y se aumenta una gota diariamente. En ambos casos pueden llegar a darse dosis formidables, como 200 a 300 gotas al día, que corresponden a 10 a 15 g. de KI. En realidad, sólo la tolerancia del enfermo (iodismo) y la regresión de las manifestaciones, constituyen los criterios para continuar o detener la cura.

Sulfato de cobre.—Se aconseja su empleo a la dosis de 1 cg., 3 veces al día, en solución, por vía oral. Ha sido empleado sobre todo en la actinomicosis; pero los resultados obtenidos son menos netos que con la sustancia anterior.

Violeta de Genciana.—En la histoplasmosis se ha aconsejado el empleo de violeta de Genciana por vía endovenosa, a la dosis de 5 mg. por k. de peso.

Sulfonamidos.—También se han hecho algunos ensayos con sulfonamidos. Por el momento, los resultados no son concluyentes.

Depilación.—Está indicada en los tricoficias. Debe hacerse con Radioterapia. La radioterapia superficial de la piel en manos expertas, constituye un procedimiento eficaz e inócua.

Ha sido ensayado el acetato de talio. Esta sustancia, administrada a la dosis de 8 a 9 mg. por k. de peso de una sola vez por vía oral, en agua azucarada, provoca caída del pelo que se inicia al séptimo día y se completa al décimo cuarto a decimonoveno día. Después el pelo empieza a crecer de nuevo. Prácticamente un período de depilación completa no existe al emplear el talio. El nuevo pelo comienza a crecer cuando el pelo muerto recién ha caído o todavía no ha caído y entonces es posible que la infección se perpetúe. En el caso de la depilación por rayos X, hay un período de separación neta entre la caída del pelo muerto y el nacimiento del nuevo pelo, lo que se traduce en la imposibilidad de una reinfección. Pero hay algunas regiones pilosas más resistentes y en ellas no se produce la depilación.

El acetato de talio es una droga bastante peligrosa, porque tiene un margen de seguridad sumamente reducido. La toxicidad es manifiesta. Se registran polineuritis, albuminuria, síntomas mentales, hipoclorhidria y algunos casos fatales. La literatura cita un caso de neuritis retrobulbar producido por la aplicación de una pomada de acetato de talio, con fines depilatorios. En la intoxicación por el talio se producen además alteraciones

de las glándulas endocrinas, especialmente del testículo y de las suprarrenales, pudiendo alcanzar un grado bastante acentuado, incluso la atrofia definitiva del testículo. Es, en consecuencia, un procedimiento poco aconsejable y en todo caso aplicable únicamente en los niños menores de 8 años.

Fungicidas para empleo local.—Corresponde al empleo de medicamentos que tengan una acción fungicida o fungistática, asociados a otros que modifiquen la constitución de las capas superficiales de la piel, promoviendo la descamación, la deshidratación, la acción carioliótica, etc.

Las fórmulas más aconsejables son las que se dan a continuación:

Loción para tiña

Iodo 1.2 g.
 Acido salicílico aa.
 Acido benzoico 3.6 g.
 Alcohol de 90° c. s. p. 120 cc.

Loción para tiña

Acido salicílico 6 g.
 Resorcinol 3.6 g.
 Alcohol de 90° c. s. p. 120 cc.

Loción para tiña

Timol 2 g.
 Esencia de canela 2 cc.
 Alcohol de 90° c. s. p. 120 cc.

Loción para tiña

Timol 0.3 g.
 Acido salicílico 1 g.
 Alcohol de 80° c. s. p. 30 cc.

Ungüento de WHITFIELD (F. E. U. XI):

Acido benzoico 12 g.
 Acido salicílico 6 g.
 Lanolina 5 g.
 Vaselina c. s. p. 100 g.

Ungüento de mercurio amoniacal (F. E. U. XI):

Mercurio amoniacal 10 g.
 Lanolina aa.
 Cera blanca 5 g.
 Vaselina 80 g.

Ungüento de azufre (F. E. U. XI):

Azufre precipitado 15 g.
 Lanolina aa.
 Cera amarilla 5 g.
 Vaselina c. s. p. 100 g.

Ungüento crisarrobina (F. E. U. XI):

Crisarrobina 6 g.
 Lanolina aa.
 Cera amarilla 5 g.
 Cloroformo 4 cc.
 Vaselina líquida 6 cc.
 Vaselina c. s. p. 100 g.

Polvos

Timol 1.2 g.
 Acido bórico aa.
 Oxido de zinc 20 g.
 Talco

Aplicárese entre los dedos de los pies todas las mañanas, y después del baño. Para la profilaxis de la tiña de los pies se usan soluciones de hipoclorito de sodio al 0,5 a 1%.

Ungüento para la tiña del cuero cabelludo:

| | |
|------------------------------|-------|
| Azufre precipitado | 6 g. |
| Acido salicílico | 3 g. |
| Aceite de ricino | 6 cc. |
| Vaselina | 60 g. |

Ungüento para la tiña del cuero cabelludo:

| | |
|-----------------------------|--------|
| Pirogalol | 5 g. |
| Acido salicílico | 5 g. |
| Aceite de ricino | 10 cc. |
| Vaselina c. s. p. | 50 g. |

Loción para la tiña crural:

| | |
|-----------------------------------|---------|
| Resorcinol | 4,8 g. |
| Oxido de zinc | 40 g. |
| Glicerina | 12 cc. |
| Agua aromática de limón | 15 cc. |
| Agua de rosa c. s. p. | 120 cc. |

Loción de resorcinol:

| | |
|---------------------------------|---------|
| Resorcinol | 2,5 g. |
| Oxido de zinc | aa. |
| Talco | 30 g. |
| Glicerina | 12 cc. |
| Agua de limón | 15 cc. |
| Agua de rosa c. s. p. | 120 cc. |

En la tiña del cuero cabelludo, además de la aplicación de otros medicamentos, se recomienda la tintura de iodo al 2%, frotada en abundancia por la mañana y por la noche.

Para las boqueras, el tratamiento consiste en la aplicación diaria de solución acuosa al 2% de nitrato de plata, solución acuosa al 1% de sulfato de cobre o del siguiente ungüento:

| | |
|------------------------------|--------|
| Mercurio amoniacal | 3 g. |
| Acido salicílico | 1,8 g. |
| Lanolina | 5 g. |
| Vaselina c. s. p. | 60 g. |

La F. Ch. III provee:

Bálsamo del Perú: producto obtenido del *Myroxylon Pereirae* Klotzsch (Fam. Leguminosas). Líquido espeso, límpido, de color pardo-oscuro, y pardo-rojizo cuando se observa en capa delgada, de olor agradable, que recuerda la vainillina, de sabor amargo y acre. No se solidifica al contacto del aire ni por el calor. Es insoluble en el agua, soluble en alcohol, cloroformo, ácido acético glacial; parcialmente soluble en alcohol, (ver F. Ch.) éter y éter de petróleo. No es miscible con los aceites ni con las esencias).

LEPRA

La lepra es una enfermedad infecciosa, cuyo agente causal es el bacilo de HANSEN. Se manifiesta clínicamente como una infección crónica, de evolución extraordinariamente prolongada, con sintomatología variable, preferentemente cutánea en algunos casos, con manifestaciones neurológicas predominantes en otros. No son raras las formas monosintomáticas de la lepra.

En Chile la lepra no existe. Unos cuantos casos conocidos de los polí-clínicos de Dermatología corresponden a extranjeros que han contraído la enfermedad fuera del país. En nuestros servicios hospitalarios no hay ocasión, en general, de observar esta enfermedad y nosotros mismos sólo una vez hemos tenido oportunidad de atender un paciente. Indirectamente podría tener interés, porque la enfermedad es endémica en la Isla de Pascua, donde existe una leprosería.

* Varias fórmulas fueron tomadas del trabajo de WISE y WOLF (J. A. M. A. Sept. 1938).

Los medicamentos aconsejados para el tratamiento de esta enfermedad son: A, ácidos grasos y derivados; B, colorantes de la anilina y C, preparaciones metálicas.

A. ACIDOS GRASOS Y DERIVADOS. ACEITE DE CHAULMOOGRA E HYDNOCARPUS. Usado por siglos en la India e introducido por nocarpus antihelmíntica (Siam, Indochina francesa) y *Carpotroche brasiliensis* (Brasil). Estos aceites contienen principalmente gliceridos de ácido chaulmoogrico y hydnocárpico, oleico, palmítico, láurico.

Toxicidad.—Se debe especialmente al ácido hydnocárpico, que produce en el animal hemólisis, irritación renal, hemoglobinuria, degeneración grasosa del hígado.

PREPARACIONES.—1. **Aceite de Hydnocarpus wightiana** y *H. antihelmíntica*. Se usa desde la vía oral hasta la intravenosa (1 cc. del aceite completamente neutro).

2. **Etilésteres del ácido chaulmoogrico o hydnocárpico**, especialmente para uso intradérmico. Emulsiones de los mismos, para administración endovenosa, a la dosis de 2,5 a 5 cc. (Neo-chaulmestrol. Bayer. Ester bencílico del aceite de chaulmoogra. Cápsulas de 0,5 y 1 g.; frascos con 25, 50, 100 y 500 cc. para uso intramuscular y ampollitas de 1,5 cc., para uso endovenoso, con alcanfor. Chaulmestrol, Winthrop. Para uso oral y ampollitas de 1 y 3 cc., intramuscular).

3. **Etilésteres iodados** (con 0,5% de iodo); son menos irritantes.

4. **Sales sódicas o jabones de los ácidos grasos totales de H. wightiana** o *H. antihelmíntica*, por vía bucal; 30 píldoras de 0,3 g. por 5 meses. (Alepal, sales sódicas de la fracción de ácido de bajo punto de fusión de *H. wightiana*, en inyecciones intravenosas en solución al 1 a 2%; en loochs, sin glucosa).

5. **Dichaulmoogril-glicerofosfato de sodio**: parece ser menos hemolítico.

Modo de acción.—Hasta ahora desconocido. No es bactericida. Es preciso recordar la dificultad que existe para apreciar los resultados, debido a las remisiones esporádicas de la afección y a su larga duración. Es aconsejable por su falta de toxicidad, facilidad en el manejo, bajo precio, más que por la especificidad de acción.

B. COLORANTES DE LA ANILINA.—Cuando se inyectan por vía endovenosa colorantes de anilina, éstos son captados menos de su constitución sistema retículo-endotelial. Su acción depende menos de su constitución química que de sus propiedades físicas.

RYRIE, en 1933, los aconsejó en la lepra, cuando observó que el azul de metileno se concentraba selectivamente en los nódulos leprósicos después de inyectarlo por la vía endovenosa. Sin embargo, se obtienen escasos resultados. Los más usados son el azul de metileno, cristal violeta, ácidos pírico, verde de malaquita, rodamina, rojo de Congo, iodo verde, indigo-flavina, orange de metilo, azul de toluidina, fucsina básica y ácida, indigocarmin, crisoidina, auramina. Algo mejores son los resultados con el Tripan azul al 4%, verde brillante al 1% y fluoresceína al 1-2% por vía intravenosa.

AZUL DE METILENO.—A pesar de los fracasos de RYRIE, los franceses (MONTEL) lo inyectaron por vía endovenosa al 1% a 172 leprosos en un período de 9 meses. La solución se calienta a 80° durante una hora por 3 días consecutivos para esterilizarla. La primera dosis es de 5 cc., aumentando a 25-35 cc., según la tolerancia, 3 veces por semana. La dosis mini-

ma efectiva sería de 5 mg. por k. de peso, la que puede elevarse a 10 mg. por k.

Es el medicamento que empleamos en el caso citado. La preparación de la solución inyectable ofrece dificultades y es necesario obtener una solución isotónica y de un pH aproximadamente neutro, para evitar las intensas reacciones que de otro modo produce. Solución inyectable de azul de metileno, de la F. Ch. III:

| | | |
|---|-------|----------|
| Azul de metileno | 10 | g. |
| Agua | 250 | cc. |
| Solución de hidróxido de sodio N/10 | c. s. | |
| Agua | 500 | cc. |
| Sacarosa | 94 | g. |
| Agua | 1000 | c. s. p. |

Resultados.—MONTEL obtuvo: 10,26% se hicieron bacteriológicamente negativos; 34,76% notable mejoría; 45,87% mejoría; 6,55% estacionario; 1,42% peores; 1,14% muerte. Como se ve, estos resultados no concuerdan con lo observado por RYRIE. BERTACCINI, con inyecciones intranodulares, obtiene la desintegración y ulceración, y en otros, la disminución y desaparición de los nódulos, pero el bacilo no desaparece. Su acción específica no está probada.

Accidentes tóxicos: vómitos, diarreas, disnea, cianosis.

C. PREPARADOS METALICOS. ORO: Solganal B oleoso, en dosis que no excedan de 0,1 cc. No es mejor que el aceite de Chaulmoogra.

COBRE (pág. 433), **ANTIMONIO** (pág. 758), **MERCURIO** (pág. 690).

CAPITULO XVIII

TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES INTOXICACIONES

GENERALIDADES

Las intoxicaciones se observan con alguna frecuencia en la Clínica como consecuencia de la acción accidental de los más diversos venenos sobre el organismo; pero también de un modo voluntario con fines de suicidio o de homicidio. La importancia del conocimiento de estos cuadros deriva de la urgencia de los tratamientos que en un buen número de intoxicaciones son suficientemente eficaces a condición de que se los aplique con prontitud. Las dificultades no se refieren solamente a la indicación del más apropiado y correcto tratamiento, sino que muy particularmente a las dificultades del diagnóstico que muchas veces es oculto voluntariamente por el enfermo. Son también de extraordinaria frecuencia en la Clínica, y los textos clásicos lo reatan, los casos de intoxicación, especialmente de carácter crónico, que dieron lugar a interminables discusiones diagnósticas e investigaciones de todo orden antes de llegar a la identificación del agente causal.

La sintomatología de las intoxicaciones se expresa ordinariamente por trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarreas), por síntomas neurológicos (fenómenos depresivos —embotamiento psíquico, desorientación, delirio, inhibición de los centros vasomotores y respiratorios, coma— y fenómenos de excitación —crisis epileptiformes, tetánicas, convulsivas) o por síntomas cutáneos, frecuentes en muchos envenenamientos (erupciones de la más diversa naturaleza, pigmentaciones, dermatitis exfoliatriz, etc.).

Hasta cierto punto pueden agruparse, de acuerdo con su sintomatología, los diversos tóxicos que pueden causar accidentes. Así tenemos que la estricnina, la picrotoxina, el alcanfor, se manifiestan como agentes convulsivantes, mientras que los barbitúricos y los narcóticos en general, con la producción de coma; con síntomas gastro-intestinales todas las intoxicaciones que se hacen por ingestión, sean ellas sustancias cáusticas, ácidas o alcalinas. La pupila es un elemento guía de importancia en el diagnóstico de estas condiciones: se la encuentra miótica en la intoxicación por morfina y por todos los alcaloides que producen constricción de la pupila, incluso con el hidrato de cloral; en cambio, la midriasis sugiere la idea de una intoxicación por belladona y drogas simpático-miméticas. En último término, el diagnóstico puede hacerse por la investigación toxicológica de laboratorio, especialmente en la orina y en la sangre. Así se procede en el caso de la intoxicación barbitúrica que permite no sólo el diagnóstico de esta condición, sino también, el de la calidad del barbitúrico.

El tratamiento de las intoxicaciones tiene como primer objetivo la remoción del veneno. Si éste ha actuado sobre la superficie de la piel o si ha sido ingerido, es necesario proceder a un lavado abundante de la superficie del cuerpo en contacto con el tóxico o a un lavado gástrico. Si se trata de una sustancia ácida, se emplearán los álcalis débiles, como el vinagre; si se trata de una sustancia alcalina, los ácidos abundantes como para el jugo de limón. En todo caso deben ser tan abundantes como para arrastrar o substraer hasta las últimas trazas del tóxico. Cuando se trata

de venenos por inhalación, la absorción es extraordinariamente rápida y no queda otro recurso que suspender de inmediato el contacto del enfermo con los gases inhalados. Igual cosa puede suceder con sustancias que por ingestión se absorben muy rápidamente en el tubo digestivo. El lavado gástrico en estos casos no sustrae sino cantidades pequeñas o nulas de la sustancia y conviene, en consecuencia, promover su arrastre o su excreción intestinal. Después del lavado se aconseja la administración de un purgante, de preferencia un purgante salino del tipo del sulfato de sodio o de magnesio.

El empleo de antídotos debe hacerse cada vez que se disponga de ellos y que se haya identificado el agente causal de la intoxicación. Los antídotos ejercen su acción por:

- a) mecanismo físico; por ejemplo, retardando la absorción;
- b) químico; destruyendo o inactivando el veneno y, por último,
- c) farmacológico; ejerciendo en el organismo efectos contrarios, que atenúan o anulan las acciones tóxicas.

Estos antídotos se administran por las más diversas vías, según su naturaleza y según su modo de actuar. Conviene si tener presente que las sustancias más útiles en este grupo son aquellas que pueden ser conseguidas fácilmente, como elementos caseros. Así se emplean habitualmente y según las circunstancias, la leche, la clara de huevo, el almidón, el jabón, la infusión de té, etc. Las sustancias proteicas que hemos nombrado ejercen sus efectos benéficos formando compuestos coloidales, que retardan la absorción de los metales; las infusiones de té, por su contenido en tanino, precipitan los alcaloides e impiden que el tóxico continúe actuando. Cuando el tóxico ha sido absorbido en su totalidad o en su mayor parte y ejerce ya los efectos nocivos sobre las células, tejidos u órganos para los cuales muestra afinidad, es necesario elegir los antídotos de orden farmacológico, es decir, aquellos que ejercen justamente un efecto opuesto sobre los mismos tejidos. Las sustancias que inhiben o deprimen los centros nerviosos requieren el empleo de sustancias excitantes de estos mismos tejidos; los fenómenos depresivos de los centros nerviosos que se observan en las intoxicaciones por morfina o barbitúricos se combaten con drogas convulsivantes como la estricnina, la picrotoxina y los derivados del alcanfor; las intoxicaciones con histamina y con cualquiera sustancia que facilite la formación de histamina, se corrigen con el empleo de adrenalina. La atropina es útil en la intoxicación por la muscarina y ésteres de la colina en general y los barbitúricos constituyen los antídotos de las intoxicaciones convulsivantes de la coramina, de la estricnina.

Aparte de los dos puntos mencionados, sustracción del tóxico y empleo de antídotos, el tratamiento de las intoxicaciones debe ser complementado con los cuidados generales del paciente, de acuerdo con la calidad de la intoxicación y de las lesiones producidas. Así, por ejemplo, en la intoxicación mercurial aguda, cuando la absorción de este metal alcanza un cierto grado, se produce la característica nefropatía mercurial; el tratamiento eje de la condición consistirá en el empleo de los procedimientos destinados al cuidado de esta nefropatía.

Es necesario señalar un último punto en relación con la actuación del médico en los casos de intoxicación, tanto en las intoxicaciones accidentales, que pueden a veces ser la consecuencia de una profesión u oficio —accidentes del trabajo—, lo mismo que aquellas que tienen lugar con propósitos de suicidio o de homicidio, porque colocan al médico en situaciones de responsabilidad frente a la ley: las primeras deben ser advertidas a las autoridades judiciales y organismos correspondientes, con el objeto de informarlos de las circunstancias en que se produjo el accidente; en las intoxicaciones suicidas no cabe a la Justicia participación sino cuando ellas son

fatales y en ese momento es necesario dar cuenta. Las relaciones del médico con la Justicia en los intentos de homicidio se establecen en el Código de Procedimiento Penal:

- "Art. 105. Están obligados a denunciar:
 "5º Los facultativos que noten en una persona o en un cadáver señales de envenenamiento o de otro crimen o simple delito.
 "Art. 106. Las personas indicadas en el artículo anterior deberán hacer la denuncia dentro de las 24 horas siguientes al momento en que tengan conocimiento del hecho criminal...
 "Art. 107. Las personas indicadas en el Art. 105, que omitieren hacer la denuncia que en él se prescribe, incurrirán en la pena señalada en el Art. 494 del Código Penal...
 "Art. 494. Del C. Penal. Sufrirán la pena de prisión en sus grados medio a máximo (veinte a sesenta días) o multa de diez a cien pesos... (Trata de esto el N.º 9).
 "Art. 110. La denuncia que puede ser hecha de palabra o por escrito, debe contener la narración circunstanciada del delito, la designación de los que lo hayan cometido y de las personas que hayan presenciado su perpetración o que tuvieren noticia de él, todo en cuanto le conste al denunciante".

Revisamos a continuación el tratamiento de las diversas intoxicaciones de acuerdo con la clasificación siguiente:

- 1.—Intoxicaciones por sustancias corrosivas (ácidos y álcalis).
- 2.—Intoxicaciones por metales y metaloides.
- 3.—Intoxicaciones por gases.
- 4.—Intoxicaciones por alcaloides y depresores en general del sistema nervioso.
- 5.—Otras intoxicaciones tales como: alcoholismo, por nitrobenzoes, por hongos, botulismo, etc.

INTOXICACIONES POR SUSTANCIAS CORROSIVAS (Ácidos, álcalis, iodo, formol, cresoles, etc.)

Ácidos

Los ácidos que con más frecuencia producen intoxicaciones son el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fluorhídrico y el ácido oxálico. Los síntomas que producen son debidos a la acción corrosiva sobre la piel y las mucosas. En los casos de ingestión se producen intensas lesiones en la mucosa de la faringe, del esófago y aun del estómago. El ácido fluorhídrico es un líquido fumante, cuya acción corrosiva se extiende también a las vías respiratorias y en cuanto al ácido oxálico, su acción corrosiva se acompaña de un efecto sobre la calcemia, que impide la coagulación de la sangre in vitro por precipitación del ion calcio en forma de oxalato de calcio; una tetania hipocalcémica puede ser la resultante de una intoxicación por oxalatos.

TRATAMIENTO.—Es aproximadamente el mismo para todas estas sustancias. Cuando la piel ha sido la superficie de contacto, el tratamiento consiste en lavados abundantes con soluciones alcalinas débiles, debiendo emplearse de preferencia el bicarbonato de sodio o el carbonato de cal. Un cuidado especial debe tenerse con los ojos y lavarlos con agua corriente. Cuando ha habido ingestión de estas sustancias, hay peligro de perforación del esófago y del estómago y es preferible abstenerse por simple ingestión. Puede, sin embargo, hacerse un lavado no traumatizante por simple ingestión de líquidos alcalinos; pueden emplearse igualmente la leche, el agua jabonosa o una solución de jabón como sustitutos de las soluciones alcalinas.

En la intoxicación por ácido fluorhídrico se aconseja además el empleo de sales de Ca, especialmente el gluconato de calcio a dosis de 10 a 20 cc.

de la solución al 10% por vía intramuscular o intravenosa, y el cloruro de calcio por la vía intravenosa.

El ácido oxálico se precipita por la administración de carbonato y sulfato de magnesio o de cloruro de calcio, formando así sales insolubles. Los alcalinos, en cambio, no deben usarse como antidotos del ácido oxálico, porque las sales que forman son a veces muy solubles y, por consiguiente, tóxicas; los oxalatos de magnesio y de calcio son, en cambio, insolubles. También está indicado en la intoxicación por ácido oxálico la administración parenteral de gluconato o cloruro de calcio, lo mismo que en la intoxicación por ácido fluorhídrico.

Alcalis

Los álcalis de acción corrosiva que con más frecuencia producen accidentes son la **potasa cáustica** (hidróxido de potasio), la **soda cáustica** (hidróxido de sodio), el **carbonato de potasio**, el gas amoníaco y su solución. Las lesiones sobre la piel y mucosas son semejantes a las que producen los ácidos. Los tejidos son destruidos, se forman escaras y existe el peligro de perforación de órganos internos.

El **tratamiento** consiste en el empleo de ácidos débiles. Como elementos caseros pueden usarse el vinagre, el jugo de limón en abundante cantidad, para lavados.

El gas amoníaco produce además efectos irritantes sobre las vías respiratorias que pueden conducir a la asfixia y a accidentes pulmonares agudos.

Iodo

Es generalmente la **tintura de iodo** la que produce los accidentes de intoxicación. La dosis tóxica por absorción se calcula más o menos en 4 cc., con la agravante de que en algunas circunstancias la presencia de iodo metálico ha dado lugar a la producción de ácido iodhídrico, muy irritante para las vías respiratorias y los ojos.

La sintomatología es la resultante también de la acción cáustica del iodo sobre los tejidos con que se pone en contacto. Por ingestión produce una irritación gastro-intestinal intensa. Si ha habido absorción, el iodo se distribuye por el organismo y se elimina por la orina y puede dar lugar a una nefritis hemorrágica. La eliminación por la piel y las mucosas da lugar a los conocidos fenómenos de iodismo.

El **tratamiento** consiste en el **lavado gástrico con una solución de almidón**. El lavado debe continuarse hasta que los últimos restos de iodo desaparezcan, lo cual se evidencia porque el color azul de la combinación de iodo con almidón desaparece del agua del lavado. Si no se encuentra almidón a mano puede emplearse también arroz cocido. El iodo se combina con el almidón y forma un compuesto inactivo, pero esta combinación es reversible y puede liberar más tarde nuevamente el iodo. Por esto se hace necesario remover por medio de la sonda gástrica el líquido del lavado. Son también antidotos útiles para el iodo las albúminas (clara de huevo y leche). Como el ácido clorhídrico del jugo gástrico tiende a descomponer las combinaciones que el iodo forma con cualquiera de estos antidotos, es complemento útil la alcalinización por medio del bicarbonato de sodio.

Fenoles

Se registran accidentes por ingestión de soluciones comerciales o patetadas de **fenoles** o **cresoles**, por ejemplo, de lisol, ácido fénico, etc. Esobre las superficies, pero pueden también penetrar a considerable profundidad y así, fenómenos de gangrena local se han descrito por prolongados contactos con ácido fénico. Cuando se produce la absorción de alguno de estos cuerpos, el organismo los detoxica por oxidación y conjugación con ácido glucurónico. Estos cuerpos conjugados son eliminados por el riñón.

La sintomatología local depende del grado de destrucción de los tejidos que se pusieron en contacto con el veneno: formación de úlceras, escaras y anestesia por destrucción de los filetes terminales. Los efectos producidos por absorción son los de la irritación del tractus gastrointestinal (vómitos, náuseas, dolores), producción de colapso cardiovascular, depresión del centro respiratorio, nefritis. Se calcula que aproximadamente 10 g. de cualquiera de estas sustancias es la dosis letal.

TRATAMIENTO.—El tratamiento local se resuelve por el empleo de las sustancias que pueden solubilizar el fenol. Los mejores son el alcohol, las grasas y algunos aceites. La piel y las mucosas deben ser lavadas, no con agua sino que con estos cuerpos. El aceite de castor se dice que es un magnífico solvente para el fenol. Si no se encuentra a mano, prefíerese el alcohol. Después de lavar abundantemente déjese una curación con gasas empapadas en aceite de olivas. Cuando ha habido absorción interna del ácido fénico, puede recomendarse también el lavado gástrico con alcohol al 10%. Indudablemente que hay una objeción seria que elevar contra el procedimiento y es que la absorción del alcohol con el fenol en solución puede hacerse con facilidad y quizás si más rápidamente que del ácido fénico mismo. El mejor procedimiento posiblemente consiste en el lavado del estómago con aceite de olivas, dejando una cierta cantidad de aceite al terminar la intervención.

INTOXICACIONES POR METALES Y METALOIDES

Intoxicación mercurial

El mercurio metálico, como sus sales, es un tóxico enérgico del protoplasma celular; mata a la célula viva por precipitación de las proteínas. Pero su toxicidad está en relación directa con la solubilidad del producto.

El mercurio da lugar a tres formas de intoxicación, según la rapidez y la cuantía con que se ha hecho la absorción del preparado mercurial. Estas tres formas se esquematizan del modo siguiente:

intoxicación aguda
" subaguda
" crónica.

La **forma subaguda** se caracteriza fundamentalmente por las lesiones que tienen lugar a nivel de la boca y del intestino, la estomatitis y la colitis mercurial, y es frecuente observarlas como una manifestación de intolerancia terapéutica (han sido ya descritas en el capítulo correspondiente, pág. 692).

La **intoxicación mercurial crónica** es más bien de carácter profesional. Son los operarios que trabajan en la industria del mercurio, que absorben

vapores de este metal durante un tiempo prolongado, hasta llegar a la aparición de lesiones que se caracterizan por el compromiso de los órganos hematopoyéticos (depósito de mercurio en la médula ósea) y lesiones del sistema nervioso (neuritis mercurial); los huesos se presentan descalcificados, habitualmente hay una anemia muy marcada y la neuritis adquiere el carácter de una polineuritis. Se observan también trastornos psíquicos y se habla en estos casos de eretismo mercurial para expresar una particular excitabilidad que junto con una depresión mental, insomnio y alucinaciones, pueden acarrear graves molestias. El tratamiento corresponde exclusivamente a la supresión del contacto con el mercurio metálico o sus vapores.

La intoxicación mercurial aguda se debe lo más frecuentemente a la ingestión de alguna sal mercurial, como el bicloruro de mercurio (sublimado corrosivo) u oxicianuro de mercurio, en las tabletas que se expenden en el comercio, conteniendo 0,50 g. de cada una. Se observa la intoxicación mercurial aguda por ingestión tanto por descuido o error del enfermo, que deseaba consumir otro medicamento, como con fines de suicidio, aun cuando en realidad la intoxicación mercurial suicida ha disminuido considerablemente en los últimos tiempos, mientras que se eleva el número de casos de intentos de suicidio con barbitúricos. Se observan también intoxicaciones mercuriales agudas por absorción masiva del medicamento por otras vías, especialmente por vía vaginal en enfermas que presentan lesiones ulcerativas de la vagina o de la cavidad uterina.

SINTOMATOLOGIA—La sintomatología de la intoxicación mercurial aguda por ingestión de sublimado u oxicianuro, que es la forma más corriente, se caracteriza por la aparición de síntomas muy precoces de gastritis mercurial sobreaguda: el paciente rápidamente experimenta la sensación de dolor, ardor y quemadura del estómago, a veces también de la mucosa del esófago y aun de la cavidad bucal. Sobreviene un estado nauseoso y pronto aparecen los vómitos, acompañados de intensos dolores abdominales. Suelen los vómitos provocar la expulsión de la o de las tabletas todavía no disueltas, evitándose así la absorción ulterior de la mayor parte del veneno. Pero bastan cantidades relativamente pequeñas para provocar una intoxicación mercurial: se calcula que la absorción de 10 a 20 cg. de alguna de estas sales es suficiente para provocar un grado leve de intoxicación. Mientras los síntomas de la gastritis continúan y acompañan al enfermo durante varios días, sobrevienen los síntomas derivados de las lesiones que el mercurio absorbido produce en los puntos de eliminación. Estas tienen lugar preferentemente, en el riñón, en el intestino y en la boca.

El mercurio alcanza concentraciones tóxicas para el riñón al cabo de pocas horas de la ingestión; lesiona los túbulos renales y produce la llamada **nefrosis necrotizante mercurial**. Puede existir un periodo fugaz de poliuria, que es reemplazado por una oliguria creciente hasta la anuria absoluta; en la mayoría de los casos, el enfermo pasa bruscamente al estado de anuria. Esta puede durar varios días. Cuando algunas muestras de orina se consiguen, se comprueba la presencia de grandes cantidades de albúminas, cilindros y glóbulos rojos; la concentración ureica de estas orinas es generalmente muy baja; se produce como consecuencia una retención de nitrógeno. La anuria puede provocar una ligera hipertensión arterial, pero con mayor frecuencia se observa un estado de shock.

En la boca, la **estomatitis mercurial** se manifiesta por las lesiones gíngivales ulcerativas y necróticas que pueden alcanzar aún hasta el esquelito. El primer síntoma es el aumento de la salivación y el gusto metálico.

Pronto el aliento del enfermo se hace mal oliente, las encías se ponen sensibles, se agrega la infección y se constituye en totalidad el cuadro de estomatitis. Los síntomas gastrointestinales se expresan por la continuación de las manifestaciones de la gastritis inicial producida por el contacto directo del tóxico sobre la mucosa gástrica. El enfermo vomita incesantemente, no puede ingerir alimento alguno, ni siquiera el agua; en la mayoría de los casos en el intestino se establecen lesiones ulcerativas, colitis ulcerosa mercurial, que dan lugar también a síntomas propios (diarreas, deposiciones sanguinolentas, cólicos intestinales).

La sintomatología indicada, especialmente la que se refiere a la gran pérdida de líquidos por vómitos y diarrea, la oliguria y la anuria persistente, inducen siempre profundas alteraciones humorales; la deshidratación, junto a la pérdida considerable de cloruro de sodio y la perturbación del equilibrio ácido-básico, son características constantes de la intoxicación mercurial. La uremia se eleva paulatinamente y al cabo de pocos días puede alcanzar cifras extraordinariamente altas.

El pronóstico de la intoxicación mercurial depende directamente de la cantidad de mercurio absorbido, lo cual puede hasta cierto punto avaluarse a base de la cantidad ingerida y de las porciones vomitadas del veneno. La intensidad y la profundidad de los síntomas de intoxicación constituyen también y hasta cierto punto una noción pronóstica, aun cuando se observa en la Clínica la recuperación de enfermos con cuadros de extraordinaria gravedad. La prolongación de la anuria por más de 7 días y la incapacidad de concentración del riñón en los días que siguen a la reaparición de la diuresis, son otros tantos síntomas de pronóstico desfavorable. El tratamiento oportuno y adecuado mejora el pronóstico.

TRATAMIENTO.—La primera indicación y la más urgente consiste en el **vaciamiento del contenido gástrico** por medio del lavado gástrico con sonda. Mientras se dispone de una sonda, puede hacerse ingerir al enfermo huevos crudos y leche, con el objeto de precipitar el mercurio en forma de proteínato de mercurio. El ácido tánico sirve también para precipitar el cloruro de mercurio. Se procede en seguida a pasar la sonda y a hacer un lavado copioso del estómago con agua pura, si no se dispone de otro elemento, o mejor con agua albuminosa y leche. El único verdadero antidoto que ofrece algunas garantías es el **formaldehído sulfoxilato de sodio** (metilsulfoxilato de sodio, rongalita, sulfoxal) propuesto por ROSENTHAL en 1934. Este agente reduce la solubilidad de las sales de mercurio a una forma insoluble, especialmente a la forma mercuriosa y de mercurio metálico. Su acción puede ser acelerada por la adición de una solución alcalina débil, tal como el bicarbonato de sodio. De acuerdo con la técnica sugerida por el autor puede procederse en la forma siguiente: se emplea una solución al 10% de sulfoxilato de sodio para el lavado gástrico. La solución debe estar recién preparada. Después de lavar abundantemente con ella, deben dejarse en la cavidad gástrica unos 200 cc. de la misma. En vista de que el antidotismo del sulfoxilato se manifiesta en la experiencia también sobre las sales de mercurio ya absorbidas, protegiendo al animal contra dosis de bicloruro de mercurio que de otro modo son fatales, se ha aconsejado también el empleo de esta misma sustancia por vía parenteral y así ROSENTHAL aconseja una solución endovenosa de 10 a 20 g. de sulfoxilato en solución al 20%, debiendo hacerse la inyección lentamente. El sulfoxilato de sodio es aparentemente inocuo. Conjuntamente con la indicación de estas primeras medidas, debe iniciarse un tratamiento destinado a rehidratar profusamente al enfermo, a reaclorurarle tan intensamente como sea necesario para controlar la hipo-

cloremia y a administrar soluciones de glucosa para introducir un elemento energético y combatir la acidosis. Se prescribirán los líquidos por todas las vías posibles, especialmente en forma de hipodermocclisis, mioclisis y fleboclisis de solución fisiológica de cloruro de sodio sola o combinada con glucosa, en cantidades que muchas veces es necesario elevar hasta 4 y 5 litros en los primeros días. Como la reoruración con solución fisiológica suele ser insuficiente, se darán además soluciones hipertónicas de cloruro de sodio al 5 y 10%, en cantidades de 50 a 100 cc. por la vía endovenosa. Las condiciones de la diuresis, la presencia de edemas, las modificaciones de la presión arterial y de la presión venosa, el estado de la cloremia y de la reserva alcalina serán los indicadores de la continuación y de la cuantía en el suministro de estos elementos.

Para el tratamiento de la estomatitis y con el objeto de evitar la ingestión de saliva con un alto tenor de mercurio, debe indicarse desde el primer momento el lavado de la cavidad bucal con solución fisiológica de cloruro de sodio. Así se rompe el círculo vicioso de la eliminación aparente de mercurio, se disminuye la pululación de microbios en la cavidad bucal, se atenúan hasta cierto punto las lesiones inflamatorias. El mismo procedimiento ha sido ensayado en ocasiones para estimular la eliminación de mercurio por el intestino (lavado intestinal con solución fisiológica de cloruro de sodio); el procedimiento en la práctica ofrece serias dificultades debido a la intolerancia producida por la colitis.

Como complemento del tratamiento indicado y basándose en la noción del almacenamiento y circulación del mercurio en el organismo, deben emplearse el bicarbonato de sodio y las sales de calcio. El mercurio, lo mismo que el plomo, se almacena en la médula ósea y este almacenamiento puede facilitarse con la administración de calcio (gluconato o lactato de calcio) o de un alcali débil. El mercurio sigue al calcio a los huesos y sale de ellos cuando el calcio sale; provocando un forzado almacenamiento temporal en estos tejidos se retarda la eliminación y se disminuye la acción deletérea de las altas concentraciones de mercurio que se agolpan al riñón para ser eliminadas.

En los casos desesperados, cuando la anuria se prolonga por más de 6 a 7 días, se ha intentado la decapsulación renal, a veces con resultados sorprendentes. Es difícil, sin embargo, formarse un juicio definitivo acerca de la utilidad de tal procedimiento, ya que no es raro observar que en algunos casos, el enfermo, que se encuentra en estado desesperado, con prolongada anuria, bruscamente ve reaparcer la función renal; al cabo de pocas horas o días se tiene una diuresis desbordante y la capacidad de concentración del riñón aumenta rápidamente; la detoxicación del enfermo se hace de un modo sorprendente. Creemos que muchos de los éxitos de la decapsulación no son sino fenómenos coincidentes.

Hemos manifestado que el sulfoxilato de sodio ejercía una acción de antídoto evidente cuando se le empleaba en lavados gástricos, en los primeros momentos de la intoxicación, y hemos sugerido también la posibilidad de que este antídoto se ejerza más allá de la etapa inicial, es decir, en el período de toxemia. Contra esto último se yergue la experiencia clínica publicada por MONTE (40 enfermos tratados por este procedimiento). Los resultados demuestran que no son mejores que los que se obtienen con otros medios terapéuticos y concluye que si el formaldehído sulfoxilato de sodio tiene algún valor como antídoto debe ser suministrado exclusivamente en el momento de la ingestión de bicloruro de mercurio. El uso de dosis repetidas de sulfoxilato en los casos de intoxicación mercurial es lo más probablemente inútil.

Las sales insolubles de bismuto fueron propuestas hace muchos años por la escuela polaca para el tratamiento de la intoxicación mercurial. Nin-

gún antídoto probado existe entre bismuto y mercurio y, por el contrario, las acciones tóxicas de ambos metales son más bien concurrentes. La utilidad de su empleo quizás no tenga otra base de aceptación que la de ejercer un efecto de tóxico local sobre las lesiones ulcerativas del tracto intestinal y disminuir con ello la reabsorción del mercurio. Creemos alcanzó a ser removido del estómago por el lavado gástrico con la administración liberal de carbón activado.

Plomo. Saturnismo

La importancia de la intoxicación plúmbica no es debida al empleo terapéutico de preparados de esta naturaleza sino a las posibilidades sumamente extensas de intoxicación profesional, industrial y casera. En la Terapéutica prácticamente sólo se emplea en muy pequeña escala el subacetato de plomo (agua blanca) y en Europa se señala la posibilidad de intoxicación por la ingestión de esta misma sal con fines abortivos. La industria constituye indudablemente el mayor riesgo de intoxicación plúmbica; se observa en las minas y fundiciones, en la fabricación de láminas y alambres de plomo, en la industria de proyectiles, baterías, pinturas, materias de imprenta, etc. Desde hace algún tiempo se expende bencina mezclada en pequeña proporción, 0,1%, con plomotetraetilo (etilo) con el objeto de evitar la combustión prematura de la gasolina. Esta sustancia, plomotetraetilo, es absorbida, por los que la manipulan, a través de la piel y de los pulmones, pero ofrece pequeños peligros de intoxicación para aquellos que solamente expenden el producto. En el hogar existe la posibilidad de intoxicación por las cañerías de plomo, pinturas y utensilios de plomo y algunas conservas.

El plomo, como el mercurio, puede dar origen a una intoxicación aguda por la ingestión accidental de sales de plomo y se manifiesta como un trastorno digestivo, con náuseas, vómitos, dolores abdominales. Los vómitos pueden tomar un aspecto lechoso por la formación de cloruro de plomo en el estómago. Según la cantidad de plomo absorbido y retenido, pueden producirse compromiso nervioso (parestias o dolores), anemia más o menos marcada y hemoglobinuria. La intoxicación aguda tiene poco interés comparativamente con las formas crónicas.

INTOXICACION CRONICA.—Ya hemos visto que la posibilidad de su producción es mucho mayor. La exposición de los individuos al metal conduce a una lenta absorción y requiere en general de muchos años para que se manifiesten los primeros síntomas. La vía de absorción más corriente es la vía digestiva, si se hace excepción de la intoxicación por tetraetilo. Como hecho excepcional se señala una intoxicación plúmbica por la inclusión de proyectiles en los músculos y otros tejidos. La absorción gástrica intestinal puede hacerse aún en la forma de plomo metálico, el cual se convierte a una forma soluble por la acción del jugo gástrico (bicloruro de plomo). El alvéolo pulmonar y aun la mucosa de las vías respiratorias superiores son capaces de absorber rápidamente gran cantidad de plomo contenido en el aire; esta forma de intoxicación ofrece el agravante de pasar directamente al torrente circulatorio sin atravesar el hígado. La mayoría del plomo absorbido se encuentra en el suero sanguíneo (80%) y tiende posteriormente a depositarse en el esqueleto en forma de fosfatos trivalentes, donde puede permanecer durante mucho tiempo.

Muy interesantes son las nociones que rigen la movilización y almacenamiento del plomo en el tejido óseo, porque ellas son la base del tratamiento y de los procedimientos llamados de "desplumbización".

Si una determinada cantidad de plomo es absorbida, los efectos dele-
 teos del metal sobre el organismo son atenuados o impedidos del todo
 cuando se propende a su almacenamiento en el tejido óseo. Los factores
 que facilitan el desplazamiento del plomo de la sangre y vísceras hacia los
 huesos han sido precisados por AUBE. Desde luego, debe quedar sentado
 que el plomo se comporta en el organismo de un modo similar al calcio:
 todos los factores que favorecen el almacenamiento del calcio en el esque-
 leto o su movilización desde los huesos hacia la sangre, promueven también
 el almacenamiento o la movilización del plomo; se dice, con razón, que la
 corriente de plomo sigue a la corriente de calcio. Así, las circunstancias
 más importantes para ejercer estos efectos son los balances de calcio y fós-
 foro. Las dietas ricas en calcio y fósforo desvían la corriente de calcio
 hacia los huesos. Un alto tenor de calcio, en ausencia de fósforo, por el
 contrario, ejerce un efecto de eliminación sobre el calcio. En el primer
 caso el plomo se deposita en los huesos y en el último, tanto el plomo como
 el calcio, en ausencia de fosfatos, encuentran dificultades para depositarse
 en forma de fosfatos terciarios. Los otros factores que también intervienen
 son los que modifican el equilibrio ácido-básico: es bien sabido que la aci-
 dificación produce una descalcificación ósea; esto se efectúa a través de
 una solubilización del calcio por el descenso del pH sanguíneo.

SINTOMATOLOGIA DEL SATURNISMO CRONICO. ESTUDIO GENERAL.—El enfermo se presenta irritable, emotivo y en la boca puede
 observarse el característico ribete gingival, por depósito de sulfuro de plo-
 mo. En el tubo digestivo hay pérdida de apetito, estitíquez, gusto metáli-
 co de la boca y en los casos más característicos se produce el llamado cólico
 de plomo. Estos cólicos son de extraordinaria intensidad y el abdomen pue-
 de ofrecer una defensa generalizada. Se trata de un espasmo de los múscu-
 los lisos del intestino, el que ocasiona la constipación y el cólico a la vez.
 En la esfera nerviosa se comprueba insomnio, cefaleas, modificaciones de
 los reflejos, neuritis periféricas y parálisis. Estas últimas comprometen
 generalmente los extensores de los dedos y de las manos, lo mismo que de
 los ortijos y pies. La muñeca y el pie caídos son característicos de esta
 neuritis. En la sangre se comprueba policitemia al principio y anemia des-
 pués; además hay reticulocitosis y policromatofilia de los glóbulos rojos;
 debido a cambios degenerativos de estos últimos, se comprueban los típicos
 corpúsculos de los reticulocitos. El compromiso de la fibra muscular lisa
 puede alcanzar también el sistema vascular y producir las crisis hiperten-
 sivas que acompañan al cólico de plomo.

TRATAMIENTO DEL SATURNISMO CRONICO Y DEL COLICO DE PLOMO.—La primera medida es la separación, aislamiento y protección
 del enfermo para prevenir las futuras absorciones del tóxico. En el ataque
 agudo, cólico de plomo, el tratamiento consiste en el empleo de las medica-
 ciones sintomáticas y en la "desplumbización".

Los medicamentos que se han demostrado útiles para calmar los có-
 licos son:

1.—Sales de calcio, en forma de inyecciones de gluconato de calcio, en
 particular por la vía endovenosa, en cantidad de 10 a 20 cc. de la solución
 oficial al 10%, administrada lentamente. Se observa de reg'a un alivio
 con esta medicación.

2.—Acetil-colina, a dosis de 0,2 g. por la vía intramuscular; provocan-
 do una brusca excitación del para-simpático, corrige el desequilibrio neuro-
 vegetativo que se produce en el cólico del plomo y es, para la Escuela Fran-
 cesa, el tratamiento de elección.

3.—Para CUSHNY, el substratum fisiopatológico del cólico del plomo
 consiste en un espasmo arterial y, por consiguiente, todas las drogas que,

como la acetil-colina, producen una vasodilatación, son de utilidad para
 el tratamiento; así se han empleado igualmente los nitritos (trinitrina, ni-
 trito de sodio, nitrito de amilo, etc.).

4.—Finalmente puede estar indicada la morfina.

La desplumbización, lo mismo que la fijación del plomo en los huesos
 son dos actitudes terapéuticas que tienen indicación en el saturnismo. En
 las intoxicaciones masivas, cuando el plomo es derivado hacia los huesos,
 disminuye la toxicidad del elemento, porque el plomo depositado en el te-
 jido óseo, carece de acción deítereá y, al revés, la liberación del plomo de
 los huesos hacia la circulación facilita su eliminación definitiva del orga-
 nismo. Así, la desplumbización es una etapa importante del tratamiento,
 después que el enfermo se ha recuperado de su cuadro agudo.

De acuerdo con las nociones que rigen los movimientos del plomo en
 el organismo, puede decirse que la fijación en el tejido óseo se facilita
 cuando se administran calcio y fósforo simultáneamente. La mejor mane-
 ra de proceder es dando leche y fosfato de calcio a dosis de 3 a 6 g. por día,
 en forma fraccionada. La adición de vitamina D aumenta la eficacia. Es
 peligroso favorecer indefinidamente la fijación del plomo en los huesos,
 especialmente en los niños, donde pueden producirse defectos de la osifi-
 cación, del desarrollo esquelético y de la dentición.

Para proceder a la desplumbización hay que actuar en forma inversa:
 la dieta debe ser pobre en calcio y rica en fósforo; habrá que dar alimen-
 tos tales como las carnes, la mantequilla, los quesos y, en cambio, contra-
 indicar el consumo de leche, de hortalizas y de la mayoría de las frutas.
 Como complemento se procederá a la acidificación del organismo, admi-
 nistrando ácido fosfórico, que tiene el doble interés de ser una sustancia
 ácida y de aumentar las entradas de fósforo. Se dará la solución diluida
 oficial de ácido fosfórico o cloruro de amonio, a las dosis corrientes para
 ambos medicamentos.

La parathormona, al ejercer una acción movilizante del calcio óseo,
 resulta también de interés a la movilización del plomo y a la desplumbi-
 zación.

Intoxicación arsenical

El arsénico es un veneno protoplasmático. Menos corrosivo que el
 mercurio, sus lesiones se ejercen principalmente en profundidad, alteran-
 do los sistemas óxido-reductores, aumentando la permeabilidad capilar,
 inhibiendo la médula ósea y depositándose no sólo en los parénquimas, co-
 mo el hígado, por ejemplo, sino también en la piel y en los fanerios (pelos
 y uñas). El carácter acumulativo del As produce fenómenos de intoxica-
 ción crónica por un aporte continuado.

El elemento tóxico está representado fundamentalmente por el anhi-
 drido arsenioso (trióxido de As) y la toxicidad de cualquier derivado de-
 pende de la posibilidad de liberar este arsénico trivalente en forma iónica
 en el organismo.

Las causas más frecuentes de la intoxicación arsenical son de carác-
 ter profesional o industrial. El As se emplea en pinturas, colorantes, insec-
 ticidas; forma parte, corrientemente, de los venenos contra ratones, lo mis-
 mo que de soluciones para la desinfección de árboles frutales.

Las intoxicaciones medicamentosas, aparte de las que producen los
 preparados orgánicos del As, sean éstos tri o pentavalentes, es decir, arse-
 namina, Stovarsol, etc., se producen por el empleo de la solución de arse-
 nito de potasio (licor de FOWLER).

Cabe aquí también señalar que la intoxicación puede tener un carácter sobreagudo en la inhalación de arsinas, es decir, de H3As, que es seguramente el más tóxico de todos los gases asfixiantes; pero no teniendo esta sustancia una utilidad industrial, el cuadro se produce sólo en forma de accidente. La absorción se hace a través de los alvéolos pulmonares y conduce rápidamente a la muerte del individuo que lo inhala.

INTOXICACION ARSENICAL AGUDA.—La forma más corriente es producida por la ingestión de algunos arsenicales. Las dosis tóxicas de As2O3 se encuentran por encima de 5 mg. y una dosis de 10 mg. es ordinariamente fatal. La ingestión continuada de dosis muy pequeñas de As2O3 o de otros preparados semejantes, produce lentamente una disminución de la permeabilidad de la mucosa intestinal. Esta es la explicación del fenómeno conocido de los comedores de arsénico de Stiria.

Los síntomas de la intoxicación aguda se expresan por grandes dolores abdominales, náuseas y vómitos; el aliento del enfermo adquiere un olor aliáceo, semejante al que presentan las personas después de recibir inyecciones de arsenaminas o cacodilato de sodio. Pronto aparecen diarreas que son características: se trata de deposiciones muy frecuentes, acuosas, coleriformes (riciformes). La pérdida de líquidos es considerable: existen mucus y otros elementos inflamatorios en abundancia; el balance de los electrolitos se encuentra profundamente alterado y, como consecuencia, estallan los calambres. Los riñones están también comprometidos, pues representan el emunctorio principal para el arsénico. Hay nefritis hemorrágica asociada frecuentemente a la intoxicación aguda. Por fin, el sistema nervioso está igualmente dañado: el enfermo presenta cefaleas, delirios, convulsiones y hasta coma.

El tratamiento consiste en el lavado gástrico simplemente. Algunos aconsejan administrar al término del lavado un purgante salino, como sulfato de sodio o de magnesio, con el objeto de apresurar el tránsito intestinal y disminuir con ello la absorción. Lo más importante es la rehidratación del enfermo, por medio de la administración de la solución isotónica de NaCl o de glucosa, por las vías subcutánea o intravenosa.

INTOXICACION ARSENICAL CRONICA.—Es generalmente de carácter profesional. Sus síntomas más importantes son:

a) **Síntomas cutáneos**, que se engloban bajo el nombre de dermatitis arsenical. Está caracterizada por una pigmentación especial, localizada de preferencia en el cuello, párpados y axilas. Al mismo tiempo se produce una queratinización de la palma de las manos y de la planta de los pies, con descamación, es decir, una típica dermatitis exfoliativa. Conjuntivitis, rinitis y faringitis constituyen síntomas habituales de la intoxicación.

b) **Síntomas gastrointestinales.** Son los mismos que se observan en la forma aguda, pero con menos violencia. Expresan la inflamación crónica del tubo digestivo; diarreas, dolores cólicos, estado nauseoso e inapetencia. El hígado está generalmente comprometido y la ictericia es una complicación, al parecer, de gran frecuencia.

c) **Síntomas nerviosos.** Las lesiones neurológicas corresponden preferentemente a una localización periférica, es decir, a una polineuritis arsenical, con el compromiso preferente de las extremidades inferiores y en éstas, más la función sensitiva que la motora. Pueden existir también parálisis de las cuerdas vocales y depresión, mental y apatía.

Por último el estado general del sujeto se presenta como el de una persona más o menos seriamente enferma: anémico y hasta caquéctico.

El tratamiento de la intoxicación arsenical crónica es bastante pobre. Se reduce al tratamiento sintomático y al alejamiento absoluto y definitivo del enfermo de las industrias peligrosas.

Intoxicación por fósforo

Es una de las intoxicaciones más graves, debido a su alta mortalidad.

El fósforo metaloídico en realidad no se usa en Medicina. Las intoxicaciones son de carácter accidental o profesional. Existen dos clases de fósforo: el P rojo, atóxico, ya que no es volátil ni soluble, y el P amarillo, que es volátil y forma una solución coloidal. Se dice que en otra época la intoxicación por este elemento era frecuente, debido a la fabricación de cerillas, hoy día prohibidas. La mayoría de las intoxicaciones se producen por exposición del individuo (obreros) a los vapores de P. También puede producirse por ingestión de productos que contienen P amarillo. Las dosis tóxicas, por la vía bucal, son de más o menos 6 cg.

El P es especialmente tóxico para los músculos y para algunos parénquimas, como el hígado y el corazón. En las formas crónicas, es característica la necrosis del maxilar inferior, junto a las caries dentarias.

SINTOMAS.—Después de la ingestión de un producto que contiene cantidades tóxicas de P, se producen los primeros trastornos gastrointestinales, dolores abdominales con sensación de quemadura, náuseas, vómitos y diarreas. Se dice que tanto las materias vomitadas como el aliento de estos enfermos son fosforescentes.

Según la gravedad de la intoxicación, puede sobrevenir muy rápidamente, ya en las primeras horas, un estado de shock, que termina con la vida del enfermo. Por el contrario, en las intoxicaciones menores, describen los autores un período en que el enfermo se recupera durante 3 a 4 días y parece estar completamente restablecido; pero al cabo de este tiempo los síntomas reaparecen; el enfermo vuelve a presentar diarreas, se queja otra vez de dolores abdominales, se instala la sensibilidad en la región hepática. Pronto el hígado aumenta de tamaño, se hace cada vez más sensible y aparece la ictericia, que siempre adquiere carácter grave, rotulado esto por la aparición de fenómenos hemorrágicos con modificación del tiempo de coagulación.

TRATAMIENTO.—Lavados gástricos deben hacerse siempre, debido a que la absorción del fósforo es relativamente lenta. Como antidotos pueden emplearse las sustancias que oxidan el fósforo convirtiéndolo en ácido fosfórico, cuerpo atóxico. Esto se puede obtener con soluciones de permanganato de potasio al 1 o/oo o de peróxido de hidrógeno al 2%.

Para las quemaduras externas que el fósforo produce se aconsejan las soluciones de sulfato de cobre al 1% en lavados o aplicando compresas empapadas en esta solución.

El resto del tratamiento consiste en instaurar una terapéutica de protección de la célula hepática, administrando glucosa en grandes dosis, y vitamina K o transfusiones de sangre para el control del defecto de la coagulación.

Si sobreviene la necrosis del maxilar inferior, como sucede en las formas crónicas, el tratamiento requiere la intervención del cirujano, para el raspaje y resección de los tejidos afectados.

Intoxicación por talio

Su uso en Medicina está prácticamente abandonado. Se le empleó antiguamente contra los sudores nocturnos de los tuberculosos y más recientemente, como un depilatorio. En realidad, las intoxicaciones por talio se observan como accidentes, en la ingestión de raticidas (Zelio).

SINTOMATOLOGIA.—Lo característico del cuadro clínico reside en la depilación. El cabello comienza a caer hasta llegar a una depilación completa y la alopecia puede ser permanente cuando se han ingerido grandes dosis. Conjuntamente con ello se producen trastornos glandulares en la esfera endocrina, atrofia testicular en los niños.

La intoxicación masiva naturalmente provoca síntomas gastrointestinales, náuseas, vómitos, dolores y diarreas.

TRATAMIENTO.—Aparte del lavado gástrico, cuando se interviene precozmente, la intoxicación por talio no tiene tratamiento, reduciéndose éste a medidas sintomáticas.

Intoxicaciones por bismuto, magnesio, antimonio

Son metales que rara vez dan lugar a intoxicaciones. El bismuto las originó en los primeros tiempos del descubrimiento de los rayos X, cuando se emplearon sales de bismuto para la opacificación de los órganos; pero entonces la intoxicación no se debía propiamente al metal, sino que, habiéndose empleado el subnitrito de bismuto, éste, por acción de la flora microbiana intestinal, se convertía en nitrito. La intoxicación era, pues, una intoxicación nitrosa, con metahemoglobinemia, cianosis, disnea, hipotensión arterial, etc. La intoxicación bismútica crónica es de carácter medicamentoso y ha sido descrita anteriormente.

Antimonio. — Se emplea en Medicina con muy poca frecuencia. El tártaro emético se emplea en algunas enfermedades protozoarias; a pesar de su nombre, no se emplea como emético.

La intoxicación producida por el antimonio es parecida a la del arsénico.

La intoxicación por el magnesio también es de carácter medicamentoso. Dosis excesivas de algunas sales de magnesio, en particular de sulfato de magnesio por la vía parenteral, como se emplea en los estados convulsivos y eclampsia, o simplemente como purgante, pueden producir depresión y coma. La característica de estos estados depresivos producidos por el magnesio es una anestesia general, porque el magnesio no sólo deprime el sistema nervioso central, sino que actúa también periféricamente. Por ser tóxico para el músculo cardíaco, puede producir la muerte.

TRATAMIENTO.—El antídoto del magnesio es el calcio; se administran en estos casos las soluciones de cloruro o gluconato de calcio por la vía endovenosa. La respuesta al tratamiento es tan espectacular como lo es en la experiencia de laboratorio. La acción curariforme que produce el magnesio sugiere el empleo de la fisostigmina como antídoto.

INTOXICACION POR GASES

Describiremos aquí las principales intoxicaciones por gases que ocurren como accidentes de la industria o que se observan en homicidios y

suicidios, y separadamente los gases de combate que se emplearon en la primera Guerra Mundial.

Acido cianhídrico (ácido prúsico)

Es un cuerpo volátil, tal vez el veneno de acción más rápida. Por inhalación causa la muerte a los pocos minutos. Su descubridor, K. W. SCHEESE, murió a consecuencia de esta intoxicación.

La intoxicación se produce accidentalmente en la industria o por descuidos en aquellos que operan con las autoridades sanitarias en la fumigación de barracas o locales con el objeto de destruir las ratas. Algunas plantas también contienen el ácido cianhídrico en grandes cantidades; hay que señalar entre éstas a las almendras. Su olor característico es debido a los glucósidos cianofóricos.

Pero la gran mayoría de los accidentes son de carácter criminal (suicidios).

El ácido cianhídrico es un veneno protoplasmático que paraliza la respiración de todas las células e impide los fenómenos de oxidación, es decir, que produce una asfixia interna. El centro respiratorio deja de funcionar desde el momento en que sus células no obtienen más oxígeno. Esto explica también por qué la sangre venosa de los pacientes que mueren asfixiados con ácido cianhídrico tiene un color rojo vivo, aspecto de sangre arterial.

La mortalidad alcanza al 95% de los intoxicados. Se calcula que el equivalente de 6 cg. ó 2 ácido cianhídrico constituye la dosis fatal.

Los síntomas se desarrollan en rápida sucesión: cefaleas, palpitaciones, disnea e inconsciencia. Puede haber síntomas de irritación local cuando se han ingerido las sales, produciéndose vómitos y dolores abdominales. El aliento y el organismo entero, desprenden un olor característico a ácido cianhídrico.

TRATAMIENTO.—Es de extraordinaria urgencia. Consiste en la sustracción del veneno no absorbido por lavados de estómago, los que deben prolongarse hasta que desaparezcan las últimas demostraciones de olor. Como antídoto puede emplearse la solución de permanganato de potasio al 1/2.000 o el peróxido de hidrógeno. Su valor terapéutico no es decisivo.

Cuando el veneno ha sido ya absorbido, debe emplearse como antídoto cualquier agente capaz de producir metahemoglobina, porque el ácido cianhídrico se combina rápidamente con la metahemoglobina (mucho más que con la hemoglobina) y ofrece una combinación estable e inactiva, que se llama cianmetahemoglobina. Una vez que se consigue la formación de este nuevo cuerpo, debe inyectarse hiposulfito de sodio para completar la detoxicación y la formación de sulfocianato, inactivo. La sustancia tal vez más aconsejable con este fin es el nitrito de sodio. Se ha demostrado superior al azul de metileno y a otros cuerpos. La nitroglicerina es prácticamente inactiva.

La técnica más aconsejable es la siguiente: mientras se preparan y esterilizan las inyecciones de nitrito de sodio, el paciente debe ser sometido a inhalaciones de nitrito de amilo en una forma intermitente (15 a 30 segundos y repetir cada 2-3 minutos). Lo más pronto posible se inyecta por la vía intravenosa 0,3 a 0,5 g. de nitrito de sodio en 10 a 15 cc. de agua. Deben emplearse 2 a 3 minutos por cada cc. Hecho esto, se inyecta hiposulfito de sodio, 25 g. en 50 cc. de solución, también por la vía intravenosa y lentamente (10 minutos). Si los síntomas reaparecen, las inyecciones deben ser repetidas a la mitad de las dosis arriba anotadas. Se aconseja que, aunque estos síntomas no reaparezcan, con fines profilácticos se hagan de todas maneras estas inyecciones de consolidación.

Debe inyectarse adrenalina para mantener la presión arterial y contrarrestar el efecto de los nitritos.

Si subsiste una cianosis importante, deben hacerse transfusiones de sangre, ya que tanto la metahemoglobina como la cianmetahemoglobina son inútiles para el transporte de O₂.

Intoxicación por óxido de carbono (monóxido de carbono, CO)

Se forma este gas como resultado de la combustión incompleta del carbono, en braseros, motores de explosión, incendios y en la fabricación del gas de alumbrado.

Los efectos tóxicos del CO se deben a su combinación con la Hb, formándose carboxihemoglobina, combinación sumamente estable. Debido a la gran afinidad que existe entre sus componentes, se estima que la hemoglobina de la sangre humana tiene un poder 210 veces mayor de combinación con el CO que con el O₂. Se pierde así la capacidad de la sangre para acarrear O₂ y una asfixia de carácter funcional es su consecuencia. Existe a este respecto una diferencia fundamental con la intoxicación por ácido cianhídrico, ya que éste, sin interferir sobre el transporte de O₂, provoca la asfixia por bloqueo de la función respiratoria de las células.

SINTOMATOLOGIA.—Es variable y depende fundamentalmente del tiempo de exposición al gas, de la concentración del mismo y de la edad y condiciones generales del sujeto. Los niños y los individuos anémicos son naturalmente más susceptibles a la intoxicación; mientras mayor sea el tiempo de permanencia en un ambiente con CO, como asimismo, mientras más rica sea la mezcla con este gas, mayor será el porcentaje de carboxihemoglobina que se forma. Cuando solamente un 10% de la Hb se encuentra combinada con el CO, los síntomas son muy discretos: se produce probablemente una ligera disnea de esfuerzo; con cantidades mayores de 20% de Hb combinada en forma de carboxihemoglobina, aparece la cefalea, que es uno de los síntomas más característicos de la pequeña intoxicación. Con 30 a 50% de carboxihemoglobina, se añaden irritabilidad, fatiga, confusión mental y aún el colapso. El estado comatoso se produce con valores superiores a 60-70% y con 80% la muerte es segura en pocos minutos.

El diagnóstico puede hacerse con el estudio espectroscópico de la sangre; pero el procedimiento no es suficientemente sensible y sólo es capaz de demostrar la intoxicación con concentraciones superiores al 8%. La carboxihemoglobina produce a la espectroscopía una banda característica de absorción. Un procedimiento más simple consiste en diluir la sangre en agua y obtener así una solución de Hb, que, en el caso de la intoxicación con CO, tiene un característico color rojo vivo. Por último, el método más sensible consiste en el estudio manométrico de los gases de la sangre que permite dosificar combinaciones hasta del 0,2%.

TRATAMIENTO.—El enfermo debe ser sacado inmediatamente al aire libre, para iniciar una respiración artificial por todo el tiempo que sea necesario. Las indicaciones complementarias son el calentamiento del enfermo, el tratamiento del shock, si ello es necesario. Para obtener la disociación de la combinación Hb con CO, el factor fundamental reside en la presión parcial del O₂ inhalado. Habrá que proceder entonces a la inhalación de O₂. Como al mismo tiempo es necesario excitar los centros respiratorios deprimidos por el desplazamiento del CO₂ por el CO (lo que además tiene como consecuencia la producción de una ligera alcalosis) se harán inhalaciones de O₂ con CO₂, este último al 5 y aun hasta el 10%. El agregado de este gas tiene por objeto, como ya lo dijimos, excitar el centro

respiratorio y corregir la alcalosis. Con tal procedimiento, la eliminación del CO se acelera considerablemente.

El complemento del tratamiento en los casos graves consiste en la transfusión de sangre, único modo de entregar nuevas cantidades de Hb funcionalmente activa. El azul de metileno, que ha sido aconsejado por algunos, en realidad debe ser contraindicado. Este cuerpo produce metahemoglobina, es decir, otra forma de combinación inactiva de la Hb y, por consiguiente, agrava las condiciones del asfixiado por CO.

Intoxicación por anhídrido carbónico (dióxido de carbono, ácido carbónico, CO₂)

Es éste un gas inerte que se encuentra en el aire atmosférico en pequeñas concentraciones, 0,03 volúmenes por ciento. Juega un rol importantísimo en el mecanismo de la respiración y del equilibrio ácido-básico. Generalmente los excesos de CO₂ del aire respirado se acompañan de un déficit de O₂. Su influencia, sin embargo, es más importante que la de éste. Se puede colocar a un individuo en una atmósfera con notable reducción de la tensión parcial de O₂ sin que ocurran grandes cambios respiratorios. En cambio, modificaciones relativamente pequeñas del CO₂ alveolar se acompañan de notables modificaciones.

Las aglomeraciones en espacios cerrados elevan la concentración parcial del CO₂, la que puede alcanzar hasta 0,3 volúmenes %. Pero estos cambios, aunque importantes, no alcanzan a producir un efecto visible.

La permanencia en una atmósfera de CO₂ puro, sin O₂, ocasiona la muerte en pocos minutos y en cuanto a los niveles mínimos que provocan la aparición de los primeros síntomas de la intoxicación son del orden de 3 volúmenes %. Entonces la intoxicación se expresa por cefaleas, hiperpnea, náuseas y malestar general. Las concentraciones verdaderamente tóxicas están por encima de 7 a 8 volúmenes %: los síntomas antes anotados se hacen más marcados, más intensos y se agregan hipertensión y sudoración profusa.

El tratamiento es muy simple y consiste solamente en sustraer al enfermo de la atmósfera cargada de CO₂, hacerle respirar aire puro o mezclas artificiales. La oxígenooterapia puede ser un coadyuvante útil.

Intoxicación por gases de combate (gases de guerra)

Diversos gases de combate fueron usados en la pasada Guerra Mundial. Estos conocimientos derivan, pues, de la experiencia que los Servicios de Sanidad Militar adquirieron en aquella ocasión.

Los gases de combate son cuerpos gaseosos como el cloro y el fosgeno, o simplemente líquidos como las arsinas, la iperita, el bromuro de bencilo y la cloropicrina.

Con respecto a su modo de actuar, los gases de combate se clasifican así.

1.—**Gases lacrimógenos.** Son gases que irritan la conjuntiva, provocan vivo escozor, lagrimeo, edema palpebral y conducen a una ceguera momentánea. Todos los gases lacrimógenos son derivados halogenados (bromo, iodo, cloro). Los principales son: la bromoacetona, la iodoacetona o mártonita, el bromoacetato de etilo, el bromuro de xililo, el bromuro de bencilo, la cloroacetofenona y, sobre todo, el bromuro de bencilo cíclico.

2.—**Gases estornutatorios.** Pertenecen al grupo de las arsinas, es decir, derivan del hidrógeno arseniado. Las principales arsinas aromáticas son cuerpos sólidos: la difenilcloroarsina (o clark I, cruz azul de los alema-

nes) y el cianuro de difenilarsina (clark II o cruz azul de los alemanes). A diferencia de los cuerpos anteriores, los gases estornutatorios provocan una irritación de las vías aéreas superiores, estornudos incoercibles, salivación, náuseas y vómitos.

3.—Gases vesiculantes. Su efecto nocivo se ejerce principalmente sobre la piel. El más conocido es la iverita o sulfuro de etilo diclorado. Su nombre de iverita proviene del hecho de haber sido empleado por primera vez por los alemanes en la batalla de Iprez. Los ingleses lo llaman gas mostaza. Se trata de un líquido amarillento, casi desprovisto de olor (ligero olor a mostaza o a ajos, por las impurezas), insoluble en agua, pero que se disuelve en los solventes de las grasas. Los síntomas que provoca son incidiosos. En el primer momento no da lugar a ninguna manifestación. Las primeras reacciones sobrevienen al cabo de algunas horas y son: escozor en los ojos, epífora y fotofobia. Posteriormente aparecen: edema palpebral y blefaroespasmos. Simultáneamente aparecen las lesiones cutáneas, generalmente en las regiones de piel más delicada, las axilas, las ingles y los órganos genitales. El grado inicial de la lesión cutánea es el eritema; pero el contacto prolongado produce una dermatitis vesiculante; esta última aparece sólo a las 20-30 horas de producido el contacto con el tóxico.

Por último, en las graves intoxicaciones aparecen síntomas digestivos; vómitos, diarreas abundantes y aun sanguinolentas. Las lesiones renales (nefritis) constituyen una complicación más bien condicionada por la lesión cutánea que por la acción directa del gas. Hay constantemente fiebre, aun en las formas ligeras y no infectadas secundariamente. Lo más característico de la iverita es su permanencia en los sitios y objetos contaminados. El suelo, lo mismo que los pastos, permanecen impregnados durante mucho tiempo.

Lewisita. Pertenece al grupo de las arsinas. Es la clorovinildicloroarsina. Su nombre proviene del químico Lewis, que la estudió por primera vez a fines de 1918.

Sintomatología. Ejerce también una acción vesiculante, como la iverita, pero de efectos más rápidos. En todo lo demás, las manifestaciones son exactamente las mismas.

4.—Gases sofocantes. Los más empleados son el cloro, el fosgeno y algunos de sus derivados. El cloro es el prototipo de los gases sofocantes. El fosgeno es el oxocloruro de carbono. Se le empleó en la pasada guerra solo o mezclado con el cloro (difosgeno). Tiene un olor a pasto pútrido.

Los cloroformatos de metilo, monoclorado, diclorado (palita) y triclorado (sobrepalita) son otros tantos gases sofocantes cuyos efectos recuerdan a los del fosgeno; por fin, citamos la cloropicrina o nitrocloroformo, que emite vapores pesados sumamente irritantes, aún en concentraciones débiles.

TRATAMIENTO GENERAL DE LOS GASEADOS.—El tratamiento de los gaseados, y en ello seguimos las directivas dadas por GENAUD, del Servicio de Sanidad Militar de Francia, se condensan en los puntos siguientes:

- 1.—Sacar de urgencia el gaseado de la zona tóxica, protegiéndolo con la careta especial o, en su defecto, con un lienzo mojado.
- 2.—Evacuar el enfermo, quitándole previamente sus vestidos, si es que están contaminados, evitando todo enfriamiento.
- 3.—Si se trata de un individuo sofocado, instaurar de inmediato la oxigenoterapia al 50-60%, pero prohibiendo la respiración artificial.
- 4.—Si se trata de un individuo en estado comatoso o sincopal, proceder a la respiración artificial, con mezclas de O₂ (93%) y CO₂ (7%).

Los vestidos que se han quitado a un gaseado no deben ser abandonados en un espacio cerrado; hay que dejarlos al aire libre. Debe complementarse el tratamiento quitando el exceso de líquido tóxico, por medio de algodones, papeles secantes, evitando extender la mancha y frotar sobre la piel. El material que haya imbibido estos líquidos debe ser enterrado.

En segundo lugar debe tratarse de neutralizar el tóxico restante. Lo mejor es recurrir a las soluciones de cloruro de calcio y de hipoclorito de calcio de alto título. Se hacen fricciones con una torunda de algodón impregnada en estas soluciones, o bien, con petróleo, bencina de automóvil, permanganato de potasio. Estas sustancias son solventes del tóxico, pero no lo destruyen y las torundas de algodón que hayan servido para este efecto hay que cambiarlas y destruirlas. Se termina el aseo general con un lavado jabonoso caliente.

Si los ojos han recibido lesiones, hay que lavarlos en primer lugar con una solución fría de permanganato de potasio al 1 o/oo, de bicarbonato de sodio al 2,2% o cloruro de sodio al 1,4%.

TRATAMIENTOS ESPECIALES DE LOS DIVERSOS TIPOS DE INTOXICACIONES POR GASES DE COMBATE.—Su diagnóstico puede ofrecer serias dificultades; pero en general constituyen las mejores guías los datos siguientes: a) las víctimas de los gases vesiculantes, gases de superficie como también se llaman, expresan que en el momento del contacto con el tóxico han percibido un olor característico de mostaza en el caso de la iverita, o un olor a geranios en el caso de la Lewisita, y sus vestidos continúan exhalando este mismo olor.

b) El sofocado presenta desde el primer momento irritación de las vías respiratorias y experimenta un espasmo de la glotis, detención de la respiración en el momento en que la concentración fué ya suficiente para desencadenar este reflejo. Es posible que pueda precisar si ha percibido olor de agua de cuba (cloro) o de heno (fosgeno). Presenta una tos angustiosa y desgarradora en el caso del cloro. Está inquieto y angustiado.

c) Los individuos que se presentan en estado comatoso son los que ofrecen más serias dificultades y el diagnóstico debe hacerse por las lesiones que presentan y que son comprobadas en ese primer momento.

El tratamiento de los vesiculados.—En presencia de un vesiculado, conociendo la notable adherencia del tóxico a los vestidos y considerando, por fin, que serán necesarios múltiples tratamientos para asegurar el transporte correcto, se debe suprimir lo más rápidamente posible todo rastro del producto vesiculante. Esto es lo que se llama el tratamiento profiláctico, en oposición al tratamiento curativo. El segundo tiempo consiste en la destrucción del tóxico. Se destruye por 3 procedimientos: la hidrólisis, la oxidación y la cloruración. Todos ellos descomponen el tóxico en productos vesiculantes, algunos de los cuales deben ser neutralizados posteriormente. Los 3 procedimientos no pueden ser empleados indiferentemente y es necesario ir a la elección apropiada. Sobre la piel, a distancia de las lesiones, se colocará cloruro de calcio anhidro o hipoclorito de calcio en fricciones, como también una solución de cloruro de calcio al 25%. Si se trata de regiones donde la piel es espesa, se emplean lavados con soluciones cloradas: sobre la piel fina, se emplean soluciones de tipo de CARREL, LARRAQUE, DAKIN, o en su defecto podrá emplearse el agua de cuba diluida (titulada aproximadamente en 5º clorométricos). Es conveniente que después de la aplicación de líquidos neutralizantes, se haga un lavado con agua caliente y eventualmente con agua jabonosa.

Para los ojos se recomiendan los lavados con una solución de permanganato de potasio al 1/2.000 en suero fisiológico, y en seguida, un lavado de arrastre, con la solución de NaCl al 2,25%.