

ARS MEDICA

AGOSTO 1929

AÑO V— NÚM. 49

LA EVOLUCIÓN DE LAS IDEAS RESPECTO A LA TERAPÉUTICA DE LA LÚES DESPUÉS DE 20 AÑOS POR LOS ARSENO-BENZOLES Y SUS CONSECUENCIAS PARA LA CLÍNICA

por el doctor

JAIME PEYRÍ

Catedrático de la Facultad de Medicina de Barcelona.

Se dijo en 1910, que sólo después de 20 años se podría hablar sólidamente de la actuación de los arseno-benzoles en un proceso de curso indefinido con brotes crónicos e intermitentes, como el de la lúes; están para cumplirse los 20 años, han cambiado las ideas directrices, las técnicas y los resultados, sobre todo los referentes a la esterilización del organismo luético.

El estudio evolutivo de la lucha es algo prácticamente provechoso, ya que enseña lo que debe hacerse y lo que no debe hacerse, y resuelve buena parte de los problemas clínicos que la entrada de un medicamento en la terapéutica provoca.

Para comprender todos los aspectos, veremos las modalidades de cada uno de los cuatro lustros.

Primer lustro (1910-1914). La idea capital de Pablo EHRLICH, fué la de la terapéutica *esterilizante magna*; es decir, se proponía hacer a semejanza de lo que se hacía en la tripanosomiasis: la esterilización con una sola inyección, conseguir *fixar* el arsénico en el cuerpo de todos los parásitos, para alcanzar con esta fijación destruir el protoplasma, se oponía el *corpora non agunt nisi fixata*, al *corpora non agunt nisi soluta* de la química clásica; principio válido, lo mismo para los cuerpos inorgánicos, que para los protoplasmas vivos; las teorías inmunitarias de entonces, como las de ahora y como las de siempre, se han basado en el *nisi soluta*, todo el mecanismo de la lucha contra el microbio reside en la capacidad de disolución y de digestión o no, de éste, por el organismo. La capacidad de aglutinación, de precipitación, no son sino preparadores de la disolución, y las series de cambios que los medicamentos dichos quimioterápicos producen, no son sino preparaciones para dicha disolución y posterior digestión. Esto es lo que se opuso entonces y se opone ahora al concepto de la fijación de Pablo EHRLICH.

Las consecuencias de la idea *esterilizante magna* fueron la administración del medicamento a dosis *única y elevada*.

A dosis *única*, porque se suponía que cuando la dosis administrada no esterilizaba los parásitos, se hacían resistentes al medicamento y no era posible

con el medicamento conseguir la esterilización en dosis sucesivas, ni aun forzando la dosis terapéutica.

A dosis *elevada*, por la necesidad de proveer al organismo de grandes cantidades del medicamento que debía fijarse en el cuerpo de los parásitos, y debería ser lo suficientemente grande para que no fracasase en la esterilización completa, ya que en caso contrario sería inútil.

La fisonomía terapéutica de la *proto-historia* de los arseno-benzoles es ésta: *la de la dosis única y elevada*; pero ya en el 1910, muchos de los prácticos que tuvieron la exclusiva del 606, reinyectaron a sus enfermos el medicamento, *contradiendo la doctrina del inventor*.

¿Ha habido algún enfermo que se haya esterilizado con una dosis masiva de arseno-benzol?

Categoricamente, sí; pero en contados casos. Nosotros referiremos sólo dos, y por cierto de los primeros inyectados por *vía intra-muscular*, ninguno de los inyectados por *vía endovenosa*, por lo menos de los que hemos podido seguir la historia.

Hace referencia el primero a una enferma con una esclerosis inicial del labio superior, con su poliadenitis, con Wassermann positivo y con señales de un secundarismo inicial; el segundo caso, se refiere a un hombre con placas mucosas bucales recidivantes, de forma esclerosa, manifestación especial de una lúes de dos años. En ambos hemos podido seguir la definitiva esterilización, en la primera, durante 12 años, en el hombre, durante 15.

Duraron poco las inyecciones únicas; fué durante el primer semestre del 1911 que se comenzaron ya a inyectar dos veces, por lo menos, los enfermos luéticos, y en el segundo año, tres y cuatro; pero en este primer lustro de medicación arsenical no se hicieron series largas de inyecciones. Otro carácter especial de aquellos tiempos fué de no inyectar antes de los 15 días de la inyección anterior.

Dejamos también, como todos los autores, las intramusculares, porque, a pesar de los ensayos para atenuar sus molestias, eran verdaderamente dolorosas y contrastaban con las escasas molestias de las endovenosas, pero doliéndonos desde el punto de vis-

ta esterilizante; el medicamento que al cabo de horas está casi eliminado, es muy diferente del medicamento administrado por vía intramuscular, que a las tres semanas persiste aún en el organismo; era imposible sustraerse a la idea de *que la intramuscular de mercurio podía no ser la mejor medicación de los accidentes, pero era la mejor medicación esterilizante*; verdad que había costado muchos siglos de adquirir, y era lógico yátricamente, por comparación, que esto debía ser verdad para la intramuscular de arsénico.

Pero el dolor mandaba y, sobre todo, mandaba la novedad; la característica principal de este primer quinquenio fué el olvido y el desprecio de todos los conocimientos anteriores en terapéutica; los que seguían ocupándose del estudio del mercurio, eran raros o parecían sabios apolillados; las revistas de especialidad, y quizá más las de medicina general, venían abarrotadas de trabajos sobre el salvarsán.

El arsénico sufre una excepción en la regla general; su terapéutica es más tolerada en los enfermos que en los sanos.

* * *

En la aparición de los accidentes, este lustro fué rico: unos, arsenicales; otros, debido a la forma; con el salvarsán se discutieron las causas, y dos años después, con el neo-salvarsán en intravenosa, había un 30 por ciento de accidentes nitritoides, como les llamó MILIAN; fué la época de las arseno-benzolides más variada desde la urticaria al zóster; fué la época, sobre todo, de las encefalitis serosas; después del 1914, no hemos visto más que dos casos de encefalitis serosa: uno, de forma cerebral, salvado, y otro, de forma bulbar, fallecido; en cambio, en este primer lustro, registramos tres casos personales y dos vistos en consulta: los cinco seguidos de muerte.

* * *

El haber producido el atoxil cegueras y el producir el arsénico parálisis radicales, hizo buscar artificiosamente, un nervio de predilección: el acústico; pero el análisis de los casos fué demostrando que las sorderas fulminantes eran igualmente frecuentes antes de los arsenicales, lo que sí se podía probar que el acústico no reportaba por su topografía de los beneficios de la medicación, y por esto *continuaba enfermo*; no era, pues, una *neuro-recidiva*, sino una *neuro-continuación* que no había recibido los beneficios de la medicación.

* * *

Los peligros de los otros arsenicales hicieron mul-

tiplicar las *contraindicaciones* y hacían necesaria una *preparación especial* para el enfermo antes del arseno-benzol.

Era necesario un examen de fondo de ojo, un examen de reflejos, un examen del sistema cardio-vascular y un examen de orina; actualmente, como no sea en enfermos con enfermedades viscerales o caquectizantes, huelgan todas estas investigaciones; aun para el caso de *lesiones renales*, hemos de convenir que el *arsénico es la única medicación específica* y la *única esperanza* para el enfermo.

Y desde este primer lustro de arsenicales, creo que es también una verdad terapéutica bien adquirida la *contraindicación* en los procesos degenerativos y especialmente las cardiopatías descompensadas, cualquiera que sea la participación de la sífilis en ellos.

* * *

Poco después de la aparición del salvarsán aparecían el *galil* (tetra-oxi-difosfamina-diárseno-benzol) y el *ludil* (fenil-disulfamina-tetra-oxi-diárseno-benzol), de MOUREYRAT, de los cuales pretendían los primeros que los ensayaron (de BEURMANN): 1.º que carecían de poder vaso-dilatador; 2.º que no eran neurotropsos; 3.º que se disolvían en sencillas soluciones de suero normal; 4.º que las soluciones bien tapadas no se alteran en muchos días, y 5.º que no tienen acción sobre los nervios sensoriales.

A pesar de ello y de su utilidad, convencidos ya poco después de su aparición de su inferioridad sobre los medicamentos de Pablo EHRLICH, no forman parte del arsenal terapéutico corriente contra la lúes, ni siquiera en su país de origen.

* * *

2.º *lustro* (1915-1919). Estábamos en los comienzos de la guerra; hasta entonces los arseno-benzoles de EHRLICH, que falleció en este quinquenio, eran los únicos administrados en el mundo *sin competencia*; la dificultad de comunicación con Alemania hacía difícil el aprovisionamiento: algún barco neutral y los submarinos traían de tarde en tarde provisión de arseno-benzoles que adineraba escandalosamente el propio elemento oficial alemán. Pero, naturalmente, hubo que recurrir a los otros arseno-benzoles no alemanes, y se vió que eran igualmente preparados que los de la casa Meister Lucius, cosa que nada de particular tenía, porque la fórmula no es una cosa exaceradamente complicada. Entonces ocurrió una de las cosas bufas que se desarrollaron al lado de la tragedia europea y fué la suspicacia de analfabeto de ciertos médicos; atribuyendo accidentes y propiedades a los arseno-benzoles no alemanes.

La característica práctica principal de este quinquenio es la de la concentración de las disoluciones

de neosalvarsán que inició RAVAUT y, en consecuencia, la simplificación de las técnicas; se vió contra lo que suponía que las inyecciones concentradas producían menos accidentes nitritoides y menos accidentes anafilácticos que las inyecciones diluídas, y se comprende, ya que en los primeros se disminuyen la superficie de contacto de las dos fases y la cantidad de formación de los elementos micelares; esto sirvió para hacer luz respecto a la interpretación de ciertos accidentes (sobre todo inmediatos) que dejan de considerarse como específicos. Aparecieron los elementos de terapéutica de los accidentes, equiparándolos a los medios de sensibilizantes en general; la casa Meister - Lucius preparó el *neosalvarsán lactosa*; de las propiedades de éste como profiláctico de los accidentes, es cuestión de hablar detenidamente, puesto que nosotros conocemos varios casos en que ha provocado accidentes, en dos de ellos serios de fisonomía coloido-clásica; la proporción de los accidentes es, quizá, superior al empleo de los arseno-benzoles sin lactosa. Comenzó a utilizar la adrenalina (MILIAN) y los procederes de taquifilaxia y oxihemofilaxia.

Otro carácter fué el de la *renuncia a las dosis elevadas*, aconsejando las dosis crecientes y recomendándose la iniciación por las dosis primeras. Por otra parte, es carácter también de estos años el de las *series prolongadas de inyecciones*; se aconseja por algunos, especialmente los neurólogos, las dosis constantemente pequeñas, para las cuales se recomienda, a pesar de su dolor, la intramuscular en excipientes grasos.

Una característica es la de la fijación de ideas respecto a las llamadas *arseno-resistencias* para los accidentes, pero, sobre todo, para la serología de los enfermos de lúes.

El *caput mortuum* clásico había desaparecido de la clínica sífiligráfica; las sífilis externas las habían curado todas los arseno-benzoles, pero quedaban las *sífilis residuales serológicas ambulatorias* que formaban con las parequimatosas un *caput mortuum* interno.

Contra las *serológicas irreductibles* nos debatíamos en una absurda lucha, sea forzando los arseno-benzoles hasta dosis inverosímiles, frenados por el buen sentido yátrico de los menos, o bien prolongando indefinida e inútilmente la medicación arsenical; la palabra es lo de menos; el concepto de arseno-resistencia sirvió para frenar los arsenófilos a *outrance*.

Vino a lanzarse en medio de esta lucha, y para servirla y reforzarla, la acción de los salvarsanés, la mezcla de arsénico y plata (EHRlich-KOLLE) para potenciar su acción. De Franckfurt llegaron los arseno-benzoles *argénticos*; el salvarsán y neosalvarsán argéntico fueron un recurso para las arseno-resistencias de que hablamos, ya que eran una forma nueva de presentar el medicamento, pero es indudable que presentaban más fácilmente los accidentes consecutivos del shock hemoclásico; por otra parte, se esperaba de ellos que actuasen sobre las sífilis nér-

viosas, cosa que no se cumplió; quedaron, pues, para los casos dichos arseno-resistentes.

* * *

Durante estos dos lustros la medicación arsenical se administraba constante y regularmente a los enfermos luéticos, con o sin auxilio del mercurio; estas dosis regulares trajeron aparejados: 1.º en el campo de la profilaxia un blanqueado de las fuentes principales de contagio, ya que lo mismo para el hombre que para la mujer las lesiones contagiosas extensas contagiadas duran pocos días; 2.º la limpieza externa de las manifestaciones externas resistentes a la terapéutica clásica de las clínicas sífiligráficas, y 3.º la aparición en mayor número que antes de las reinfecciones.

Comienza el descenso del número de infecciones sífilíticas.

Tercer lustro (1920-1924). Tiene como carácter la aparición de una nueva medicación fundamental, el bismuto; excelente recurso que llenaba el vacío de los mercurios y arseno-resistencias, o sea, de los organismos que eran o se habían hecho fatigantes por estos medicamentos, y se observó que a veces, incluso supera la acción de los arseno-benzoles. Pero a la vez se descuidó el tratamiento regular por el arsénico, y a ello atribuyen algunos el nuevo ascenso de la lúes en el 4.º lustro.

El yodo, aumenta la rapidez de eliminación de los arseno-benzoles; el mercurio, lo disminuye; el bismuto, también; en consecuencia, estos dos últimos medicamentos deben reforzar la acción de los arsenicales; de aquí que se puede afirmar que no hay incompatibilidad; al revés, su acción es sinérgica. De aquí que convendrá, a menudo, el empleo *simultáneamente*, sobre todo en los casos que convenga reforzar la acción por el dominio de un accidente, tal como en el mismo caso del tratamiento abortivo. Para la esterilización definitiva, en general, es mejor *alternarlos* y emplearlos consecutivamente.

* * *

Otra característica de este período es la aparición de los arsenicales *por ingesta*; que la inestabilidad de los primeros arsenicales impedía.

La medicación por ingesta para los mercuriales era manifiestamente inferior a la medicación de inyecciones y de fricciones; la de fricciones, tan discutida, sobre todo, por la dificultad de saber la forma de absorción y por la inseguridad del dosado.

Cuando ingresaron en la terapéutica los arsenicales por ingesta, fueron recibidos con la desconfianza que la composición con las propiedades conocidas de los arsenicales por ingesta autorizaba; es claro, que

alguna vez los mercuriales cumplen modificaciones precisas tóxicas del tubo digestivo (sífilis hepática, sífilis rectal), y es claro que la nueva forma de introducción de los arsenicales podía dar sorpresas en la actuación del medicamento en estos casos, y aún en casos de arseno-resistencia; pero es lo cierto, que el medicamento, bajo el punto de vista *del dominio* de accidentes es inferior a los preparados que se administran por inyecciones intravenosas e intramusculares y, además, tiene la forma de ingesta el mismo inconveniente práctico individual y social de irregularidad de casos y de inconstancia en la administración.

* * *

Por otra parte, hijo de los trabajos experimentales quimioterápicos, se puso otra vez sobre el tapete el problema de las propiedades profilácticas y abortivas de las medicaciones arsenicales; los arsenicales por ingesta, *estovarsol* y *treparsol*, si eran verdaderamente profilácticos, habían de resultar prácticamente ideales; la administración de los mismos, después de contactos sospechosos, había de ser superior al molesto tratamiento de inyecciones impracticables para cada contacto sexual.

En realidad, los arsenicales, sobre todo cuando más *cerca están del momento de la contaminación, más fácil y seguramente abortivos se muestran*; por lo tanto, inmediatamente después de un coito, es fácil que cumplan bien estos preparados su misión *profiláctica*; y, en cambio, no es tan fácil que con las mismas dosis, 30 días después, puedan conseguir un tratamiento *abortivo*. Como tales, no debemos exponernos en estos preciosos momentos de la eclosión del proceso primario a utilizarlos en reemplazo de los arseno-benzoles por vía endovenosa o intramuscular, que los sabemos casi seguramente abortivos; el máximo rendimiento lo darán los arseno-benzoles en esta forma.

* * *

Siguiendo las vías experimentales quimioterápicas, ensayadas por EHRLICH, se ensayaron infinidad de metales: el platino, el cromo, el oro, en la terapéutica de la lúes; pero ya hallaron en el laboratorio que el índice quimioterápico era inferior; no se ha llegado a hacer con ellos largos y bien documentados ensayos clínicos.

Cuarto lustro (1925-1929). Lo caracteriza el esfuerzo contra la sífilis parenquimatosa, asociando a los arsenicales los recursos piretototerápicos.

No era nuevo; no lo han ignorado nunca los psiquiatras que ven las mejorías de los P. G. en todas las pirexias; JAUREGG VON WAGNER, lo había em-

pleado ya hace cerca de dos decenios con la tuberculina. En el manicomio de Reus, la grippe de 1918 produjo mejorías en todos los paralíticos, en algunos hasta la remisión social; pero la sistematización, el entusiasmo, hasta la exageración de los neuro-sifilígrafos de Viena, de FINGER y de KIRLE, lo pusieron sobre el tapete, sobre todo en su aplicación con el paludismo, y las clínicas de Sifiliografía se convirtieron en clínicas de malaria; es verdad que decían, ya inicialmente, que la malaria sola no curaba la lúes, cosa que ya se sabían de memoria los médicos de los países de malaria, cosa que FOURNIER había luminosamente estudiado en su acción sífilígena; pero suponían que la fuerte reacción leucocitaria que provocan los estados febriles, había de ser precisamente el agente que preparaba la actuación de las medicaciones salvarsánicas.

Naturalmente, la ilusión de la esterilización de la sífilis en cualquier momento en que se halle y la sagrada ilusión de la curación de la sífilis parenquimatosa nerviosa, justifica los entusiasmos; pero es preciso que estos entusiasmos no se desvíen cándidamente a querer reparar destrucciones irreparables; es la candidez de pensar en la posibilidad de ver nacer vasos y nervios y haces y músculos en el muñón de un amputado.

Se consiguen remisiones notables, se consiguen remisiones sociales, pero no se ven las curaciones de que hablaba en un principio; tampoco ha entrado en la práctica corriente la paludización de los secundarismos y terciarismos.

Resumiendo: los procederes piretototerápicos siguen discutiéndose aún; pero, con seguridad, la piretoterapia no ha resuelto ni resolverá los intrincados problemas de la sífilis nerviosa.

Queda a discutir si la *piretoterapia* potencia los arsenicales, es decir, si los arsenicales antes o después o antes y después de la piretoterapia conseguirían una intensidad de acción; potenciaría la fiebre el medicamento en forma que no conseguiría las dosis elevadas o la continuidad de acción de los arseno-benzoles. Si así ocurre, puede responderse que no es para todos los casos.

Otra característica, quizá la más trascendental en la práctica, es la nueva entrada de los preparados arseno - benzólicos por vía subcutánea e intramuscular.

Había ya entrado un producto derivado del arsénico, que era el acetil-arsán, que cumplía buenas medicaciones; pero poco después o simultáneamente, aparecieron en el comercio el miosalvarsán de KAUFÉ y los llamados neoiacol (salvarsán estabilizado del Instituto Sueroterápico de Milán) y los neo I. C. I. y neo argival I. C. I. de CASTELLI.

La idea directriz era para los preparadores de simplificar la administración de los arseno-benzoles, haciéndolos tolerables por vía intramuscular; pero ciertamente con tener esto un valor, es el mayor *el de ser la intramuscular como esterilizante* posiblemente superior a la intravenosa.

a) Es mucha ya la sencillez de su administra-

ción, no sólo por la falta de dolor, sino por no necesitar preparación anterior ni posterior a la inyección como requiere la intravenosa, siempre y en todas las circunstancias (evitar la repleción gástrica, descansar y evitar cualquier accidente cósmico perturbador después de la inyección); esto, por otra parte, hará más posible la persistencia y regularidad de las curas regladas.

b) Pero es más interesante aún la falta casi absoluta del choc hemoclásico, en todas sus formas, como produce la intravenosa, y el ser menos frecuentes los síntomas de naturaleza anafilactoide y el no presentar los de fisionomía toxiarsenical; en una palabra, el reducir al mínimo el número de los accidentes.

c) Y aun más interesante es la posible superioridad como esterilizante, basado en la lentitud de eliminación y por motivos sociales en la mayor regularidad de las curas. Esta afirmación no podría ser definitiva sino después de muchos años de curas regladas intramusculares.

Este es, pues, el momento de este cuarto lustro de cura arsenical, que sería el retorno al punto de vista de FOURNIER respecto a la superioridad, entonces sólo para el mercurio, de las intramusculares como esterilizantes.

CONCLUSIONES

Después de cuatro lustros de arsenobenzolterapia.

1.^a Persiste la idea de la excelente actuación sobre los accidentes, indiscutiblemente, sobre las lesiones mucosas, en este caso, como medicación única; como la medicación más potente, pero no la única sobre las lesiones cutáneas; como medicación única sobre las sífilis agudas y malignas precoces; como medicación buena, pero no superior, a las otras en los accidentes viscerales, sobre todo nerviosos.

2.^a Como la mejor medicación abortiva.

3.^a Como la mejor medicación esterilizante y como única cuando por circunstancias especiales se requiere para ella la cura continua.

4.^a Como dosado, están actualmente abandonadas las dosis elevadas.

5.^a Como técnica, la intramuscular va ocupando un campo como medicación esterilizante, que facilitan los nuevos medicamentos intramusculares y que nunca debiera haber perdido: la intravenosa queda definitivamente en dosis concentradas.

6.^a Como accidentes, van dominándose con estas

formas nuevas de administrar; sobre todo la intramuscular carece casi de accidentes.

7.^a Actualmente, la única contraindicación, aparte de los casos de intolerancia especial del medicamento, es la de los procesos descompensados cardíacos y caquexias vasculares.

RESUME

Depuis vingt années de therapie par les arsenobenzols: L'idée de l'excellente actuation sur les accidents persiste, indubitablement, sur les lésions muqueuses, dans ce cas comme une médication unique: comme la médication unique sur les syphilis aiguës et malignes précoces: comme médication bonne, mais pas supérieure aux autres dans les accidents viscéraux, surtout nerveux.

Comme la meilleure médication abortive. la plus puissante, mais pas la seule sur les lésions cutanées; Comme la meilleure médications stérilisante et comme unique lorsque par des circonstances spéciales l'on doit avoir recours à la cure continue.

Les doses élevées sont actuellement repoussées. Comme technique, l'intramusculaire occupe de plus en plus un lieu important comme médication stérilisante que les nouveaux médicaments intramusculaires facilitent, et qu'elle n'aurait jamais dû perdre: l'intraveineuse reste en définitive en des doses concentrées.

Comme accidents, on les domine avec ces formes nouvelles de donner des médicaments; surtout l'intramusculaire manque presque d'accidents.

De nos jours, la seule contre-indication, excepté dans les cas d'intolérance spéciale du médicament, est celle des procès décompensés et cachexies vasculaires.

SUMMARY

There persists the idea of the excellent results in accidents, unquestionably upon mucosa lesions, as the only medication in this case, as the most powerful medications but not the only one for cutaneous lesions; as the only one for acute and early malignant syphilis; as a good one bus not superior to others in visceral accidents, above all nervous accidents.

As the best abortive medication.

As the best sterilizing medication and only one when due to special circumstances a continuous cure is required.

As regards technique, the intramuscular one is gaining ground which should have never lost, as a sterilizing medication which new intramuscular medicaments facilitate; the intravenous one remains definitively in concentrated doses.

As to accidents, they are being over come by these new form of administration especially the intramuscular hardly records any accidents.

At present the only contraindication is that of the decompensated processes and vacular cachexia, apart from those cases of special intolerance of the medicament.