

ARSENÓXIDO

CONTRIBUCIÓN A SU ESTUDIO

Discurso leído por el
Dr. D. JOSÉ MARÍA DE LA HELGUERA
en la sesión pública del día 27 de junio de 1944
para ser recibido como Académico de Número

Excelentísimo Señor.
Señores Académicos, señoras, señores.

Cúmplase en este año una década de aquella fecha, bien grabada en nuestros recuerdos, en que en esta misma Real Academia hube de leer un trabajo sobre Control Químico y Biológico de los Arsenobencenos. Ahora, en esta ocasión más solemne y trascendente que aquella otra, al intentar corresponder al honor que me ha sido dispensado con el nombramiento de Académico de número de esta docta Corporación, forzosamente he tenido, para elegir el tema objeto de este discurso, que tender la vista por ese campo tan extenso en el que confluyen sin perder sus mutuos contornos, la Farmacia, la Química y la Medicina, es decir, sobre esa vasta zona de la actividad humana en la que las incesantes aportaciones se suceden en forma tan íntima y recíproca que en ningún momento puede dejar de reconocerse y proclamarse los grandes servicios que se prestan entre sí.

Siempre es grata la visión retrospectiva de la evolución de la Ciencia, pero acaso nunca se sienta el espíritu tan complacido y feliz como cuando se examina los copiosos frutos que ha proporcionado en todas las épocas el afortunado maridaje de la Farmacia, la Química y la Medicina. Es evidente que el importante desarrollo que en su tiempo hubo de alcanzar la Química Farmacéutica fue, indudablemente, el signo precursor del movimiento vigoroso que había de extenderse más tarde, de modo francamente decidido y resuelto, hasta la espléndida realidad de nuestros días. Cábemos a todos, señores, la honra de poder señalar que fué precisamente en las farmacias donde los profesionales, afanose en la incesante investigación de sustancias útiles para la curación de enfermedades, emplearon su actividad, con mayor interés que ningún otro centro de investigación y progreso, en el estudio de las reacciones químicas. Durante todo el siglo XVIII y XIX, cuando se crean los cimientos de la Química y de la Medicina moderna,

de las oficinas de farmacia brotaron, junto a las agotadoras decepciones que ha ofrecido en todos los tiempos la dispensación de recetas, las semillas que más tarde habían de dar su fruto en aquellos químicos eminentes que llenaron con sus nombres toda una época gloriosa. He aquí una ocasión de reverenciar el recuerdo de tantos oscuros farmacéuticos en la figura inmortal de CARLOS GUILLERMO SCHEELE, que en sus farmacias de Köping descubrió el cloro, el manganeso y la barita. Si hoy nos maravillamos con justicia de los modernos alcances de la Química, justo es consignar SCHEELE, juntamente con PRIESTELEY, hizo posible la obra de LAVOISIE, cuyo influjo persiste hasta los días en que vivimos. No esto solamente, sino que los fructíferos trabajos de SCHEELE se extendieron a los dominios de la Química orgánica, entonces tan desatendida, hallando numerosos ácidos orgánicos y aislando, además, diversos productos elaborados en el metabolismo animal y vegetal.

Por ello consiste aquí, en homenaje a su memoria, el sentimiento de nuestra veneración a aquella anónima semilla, sembrada por farmacéuticos, que aun en nuestros días proyecta el signo de su fecundidad.

Cierto es que aquel consorcio entre la Química y la Medicina había de dar en el siglo XX más copioso rendimiento, y que la orgullosa tradición de ambas ciencias cada día se halla más lejos de sufrir ninguna merma.

Los grandes progresos han venido sucediéndose ininterrumpidamente: el hallazgo de las hormonas y vitaminas, la insulina y la hipofisina, la tiroidina y la hormona ovárica, así como la ergosterina; la evolución de la terapéutica específica que nos hizo la merced de los salvarsanes, la germanina y la plasmoguina; el descubrimiento de las sulfamidas, llenando con sus resonancias todos los confines del mundo; el más espectacular aún de la penicilina, destacando sin recato, con gruesos titulares tipográficos, hasta en los periódicos diarios, sus perfiles prometedores; y, finalmente, tantos otros remedios y avances en los dominios de ese campo que abarcábamos con nuestra mirada, había necesariamente de llevar un poco de perplejidad a nuestro ánimo antes de decidir la elección de este tema.

En este amplio terreno, una parcela, sin embargo, parecía haber sufrido, desde el descubrimiento del salvarsán, el vendaval de un viento agostador, puesto que en aquel punto en que dejara PABLO EHRLICH el tratamiento de la sífilis había quedado éste sin notables avances. Cuando he aquí que reaparece un medicamento, el arsenóxido, abandona la timidez de fármaco especulativo en que le sumió el propio EHRLICH, para incorporarse como una nueva provincia a la geografía de la terapéutica contemporánea.

Si habíamos de ser lógicos y consecuentes, el arsenóxido, debía de constituir el tema de este discurso, ya que, como decimos anteriormente, dimos nuestros primeros pasos en esta Academia con un tema sobre quimioterapia arsenical, y porque siempre además hubo de atraernos cuanto se relaciona con la obra imperecedera del genio de EHRLICH, la cual ahora de nuevo se hace fecunda como en un parto póstumo. EHRLICH fue para la quimioterapia lo que KEPLER y NEWTON para las matemáticas, y cuando su obra ya debía estar estratificada por la acción del tiempo, surge, de la mano de TATUM y COOPER, el 593, un número de la serie de aquellos que el orden y en la metódica precedieron al 606, para orientar el tratamiento de la sífilis por nuevos senderos: que así viene a ser EHRLICH un revolucionario, después de muerto, de su propia obra.

Nos proponemos desarrollar este tema de acuerdo con el título que sirve para enunciarlo: Arsenóxido. Contribución a su estudio.

En primer término haremos una revisión previa, y en cierto modo obligada, de este medicamento, con arreglo al siguiente repertorio:

A) Arsenóxido.-I. Historia y lugar que ocupa en el tratamiento de la sífilis.-II. Química del arsenóxido.-III. Modo de acción o mecanismo curativo de los arsenicales antiluéuticos. Eliminación de los salvarsanes. Dosificación en la orina. Reacción específica del arsenóxido. Arseniemia. Importancia del sistema reticuloendotelial.-IV. Clínica del arsenóxido.

En segundo lugar expondremos nuestra contribución a su estudio. Aquí señalaremos las investigaciones de diversos autores relativas al estudio del arsenóxido en animales; pero especialmente hemos de referirnos a nuestros propios ensayos, que conciernen sobre todo a la acción tóxica del producto, desde el punto de vista experimental, y al estudio histotxicológico de las lesiones que el arsenóxido determina en los animales de laboratorio. El contenido de la segunda parte comprende:

B) Contribución a su estudio.-I. Acción sobre la tripanosomiasis experimental.-II. Toxicología del producto.- III. Estudio histotxicológico de las lesiones que el arsenóxido y el neoarsenobenzol, administrados en dosis letales, determinan en los animales.

II

A) ARSENÓXIDO

I. Historia y lugar que ocupa en el tratamiento de la sífilis.

Indicábamos anteriormente que en aquel lugar en que dejara EHRLICH el tratamiento de la sífilis cuando le sorprendió la muerte, en agosto de 1915, había de permanecer éste sin nuevos y trascendentales progresos, hasta la irrupción del arsenóxido en los dominios de la sifilioterapia.

No sería justo, sin embargo, silenciar la aportación de SAZERAC y LEVADITI, que introdujeron en la terapéutica antiluéutica los compuestos de bismuto, sacando así a estas sus rancias del *punto muerto* en que quedaron después de los ensayos de BALZER, efectuados el pasado siglo.

Es notorio que el conjunto de estudios llevados a cabo con la finalidad de combatir eficazmente la sífilis, y la sífilis misma, tiene una historia llena de interés. Pero sobre estos puntos no podemos extendernos por caer al margen de los límites que nos hemos impuesto. Séannos permitido, no obstante, señalar el papel que ocupan en la historia de la sífilis las obras de algunos insignes compatriotas, especialmente el Tratado sobre las pestíferas bubas, de VILLALOBOS (1), en el que se describe “en romance trovado” con mucha exactitud la sintomatología de las lúes, y el hecho de que fueran españoles OVIEDO y DÍAZ DE ISLA (2) los primeros que afirmaron el origen americano de la sífilis.

Es, en efecto, muy probable que esta enfermedad viniera de la isla de Haití, en la cual prevalecía en la época en que los descubridores de América desembarcaron allí. El regreso a Europa de los marinos de Colón, infectados, fue el punto de partida de una espantosa epidemia, que durante los siglos XVI y XVII devastó a España, Francia e Inglaterra, y se propagó hasta la India, Asia, la China y el Japón. Posteriormente, la sífilis evolucionó hacia el tipo clínico que nos es conocido en la actualidad. METSCHNIKOFF y ROUX consiguieron inocular experimentalmente la sífilis al mono, y BARTELLI, al conejo. El agente patógeno de la sífilis fue descubierto por SCHAUDINN, en 1905, y estudiado por HOFFMANN en las lesiones sifilíticas. WASSERMANN, en 1906, nos hizo la merced de su serorreacción, que no es sólo un

medio de diagnóstico valiosísimo, sino también un elemento de control terapéutico que, juntamente con las reacciones de floculación, ha constituido, andando el tiempo, algo que se ha hecho insustituible.

EHRlich, al descubrir, en 1909, su arsenobenzol, “dio en el blanco”, proporcionándonos el arma más poderosa para combatir la infección sifilítica.

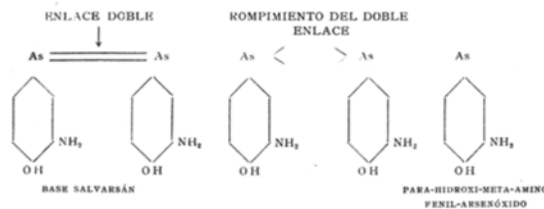
Desde los trabajos de EHRlich hasta los modernos llevados a cabo por TATUM y COOPER (3), en América, y que nos han puesto en posesión del arsenioóxido –aparte lo que significa la malarioterapia en el tratamiento de la parálisis general progresiva (WAGNER VON JAUREGG), de la innovación que representó en su día los anteriormente citados bismúticos, de la introducción de los arsenicales susceptibles de ser aplicados por vía intramuscular, así como la de los llamados arsenicales pentavalentes (FOURNEAU, LEVADITI y NAVARRO MARTIN)-, todo había quedado reducido a los diversos ensayos efectuados por algunos sifiliógrafos que trataron de mejorar los resultados obtenibles con el medicamento, merced al perfeccionamiento de las técnicas, basadas todas ellas en la aplicación del 914 con arreglo a una u otra pauta; esto es, a distinta dosificación y ritmo de aplicación.

EHRlich obtuvo el 3-amino-4-oxifenilarsenóxico en aquella época de las investigaciones alvarsánicas en que caminaba seguro del éxito por la ruta que él mismo se había trazado. Este óxido de arsina, desde entonces conocido comúnmente con la denominación de arsenóxico, no satisfizo a EHRlich ni a su colaborador, BERTHEIN. “Tiros en el agua; hay que afinar más la puntería, solía decir EHRlich, refiriéndose al arsenioóxido y a otros derivados. EHRlich y BERTHEIN informaron del resultado de sus trabajos experimentales en el tratamiento de la espirosis (4). En el cuerpo, en los ensayos efectuados, se mostró como un agente espirocida dotado de enorme actividad; pero, desde el punto de vista tóxico resultó con unas propiedades órganotropas tan acentuadas que no podía preconizarse su empleo en la especie humana.

A partir de aquel momento el arsenóxico estuvo con cierta frecuencia en el tubo de ensayo y en los puntos de la pluma de algunos investigadores: químicos, unos; farmacólogos, otros, y médicos, no pocos. Así, por ejemplo, el citado BERTHEIN volvió a ocupar del arsenóxico para poner de relieve que se produce por la oxidación en el aire del salvarsán, exaltando la toxicidad de este cuerpo unas veinte veces. Otros investigadores trataron especialmente de dilucidar el papel que corresponde al arsenóxico en la aparición de reacciones tóxicas, cuando se administra descuidadamente el salvarsán*. O bien en qué medida se forma el organismo por

* Desde los primeros tiempos del empleo de los arsenobencenos se han atribuido accidentes, y algunos graves, a la facilidad con que estos productos se oxidan, produciendo una sustancia tóxica.

No se ha reputado de gran solidez la unión de los átomos de arsénico, por efectuarse ésta en forma semejante a al etilénica y porque, si es de rigor que los compuestos azoicos semejantes en su estructura a los arsenicales pueden formar óxidos y rompen luego el enlace doble, los arsenicales lo harían de igual modo, tornándose en compuestos de mayor toxicidad.



Sea el que fuere el valor real de estos conceptos, a nuestro juicio sería una conclusión no bien fundada la de admitir – sin previo y minucioso estudio experimental de la cuestión en los animales- que la toxicidad de los productos oxidados y rojizos del salvarsán, formados por contacto del medicamento con el aire, o por exposición prolongada durante cierto tiempo de las soluciones o del producto con la atmósfera, como acontece por eventual rotura o fisura del vidrio de la ampolla que contiene al fármaco, puede ser deducida de la toxicidad que posee el arsenóxico tal como éste se administra en la clínica. Con arreglo a los preceptos clásicos, antes de disolver el neoarsenobenzol es necesario estar convencido de la integridad de la ampolla, puesto que el medicamento se oxida rápidamente, volviéndose tóxico. Creemos que este concepto debe continuar en vigor, rechazándose por inservible toda ampolla en la que el medicamento no tenga su color amarillo peculiar. Sigue siendo para nosotros importante que la disolución se haga inmediatamente antes de la inyección; una demora algo prolongada lleva consigo el peligro de la oxidación, y

transformación del salvarsán inyectado, y hasta qué punto constituía el arsenóxido formado en los medios tisulares la fracción salvarsánica activa; es decir, directamente troponesicida. Especial mención merecen también los trabajos de ROSENTHAL.

Este autor realizó una reacción colorimétrica, de la que después nos ocuparemos – la llamada Rosenthal test-, para determinar *in vivo* (en los animales) e *in vitro* el arsenóxido formado por la oxidación del salvarsán. Los procesos de oxidación del salvarsán han sido también estudiados por JADASHON y MAYER.

Hasta aquí llegó y no se adelantó ni un paso más allá. Y he aquí que los autores americanos TATUM y COOPER emprenden nuevos trabajos experimentales, utilizando, en 1932, el clorohidrato de Arsenioóxido, o *mafarsen*.

Con tenaz ahínco ensayaron el producto en la tripanosomiasis experimental, encontrando que, desde el punto de vista comparativo con otros arsenicales, el arsenóxido mostraba un índice terapéuticos muy elevado. Posteriormente, en 1934, ya en colaboración KELLY, BEUM y PHEIFFER (5), comunican que, utilizando el arsenóxido como agente antisifilítico, la dosis terapéutica había sido, en la sífilis del conejo, de 1/50-1/30 de la empleada con idéntico resultado en el tratamiento con la neoarsphenamina (= 914). No quedaron aquí tan sugestivas conclusiones, sino que TATUM y COOPER, después de determinar la toxicidad del arsenóxido en ratas, conejos y perros, dieron a conocer además ciertas propiedades del nuevo medicamento que, según estos autores, le hacen superior a los arsenobenzoles. Estas propiedades son : 1º, constituir una especie química perfectamente definida; 2º, poseer, juntamente a una acción espiroquetica muy marcada, una estabilidad tal que su toxicidad no sufre cambio cuando se halla en reposo en solución, y si alguno acontece, es en el sentido de disminuir la toxicidad del producto; y 3º, finalmente, el arsenóxido no está expuesto a sufrir transformaciones en el organismo, sino que permanece tal como es en su estancia o paso a través de los medios tisulares.

Es evidente que, no obstante la efectividad terapéutica del neoarsenobenzol – universalmente reconocida-, existía entre diversos investigadores el deseo de mejorar la terapia de la sífilis. La primitiva ilusión, acariciada por EHRLKICH, de que bastaría una sola dosis de 606, o 914, para curar la enfermedad, si en la realidad se había desvanecido, era y continúa siendo un ideal afanosamente perseguido, pues la posibilidad de esterilizar definitivamente el organismo enfermo en un plazo de pocos días, o solamente de horas, no se considera una utopía y sí asequible a los medios humanos.

Por otra parte, la relativa frecuente con que determinadas personas sufren trastornos con la medicación arsenobenzólica –y en ocasiones graves y hasta mortales accidentes- hacía particularmente aconsejable el hallazgo de una nueva droga carente de estos peligros, o que por lo menos redujera considerablemente el número y la gravedad de las reacciones indeseadas que, por condiciones particulares del sujeto enfermo, el 914 a veces produce.

Por todo ello, los citados investigadores americanos creyeron que la quimioterapia de la sífilis era susceptible de un nuevo avance, y a tal efecto determinaron ensayar experimentalmente –como antes hemos dicho- el clorohidrato del arseóxido, o *marfasen*, sustancia que hasta 1932 había sido estudiada más desde un punto de vista especulativo que práctico.

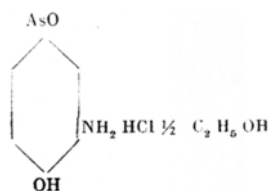
con ésta, el aumento de la toxicidad. No obstante emplearse actualmente en terapéutica el arsenóxido, o, dicho más exactamente, el clorohidrato del 3 amino-4-oxifenilarsinóxido, bajo determinadas condiciones – y, naturalmente, en dosis mucho más bajas que el neoarsenobenzol-, entendemos que estos preceptos clásicos deben ser respetados, y que, por lo tanto, repetimos, ser rechazará por inservible toda ampolla en la que el neoarsenobenzol no tenga su color amarillo claro.

Si estos investigadores acertaron o no en su propósito, o sea si el arsenóxido constituye en realidad un progreso trascendental en el tratamiento de las lúes, es materia que no ser prematuramente fallada. Del lugar que ocupa actualmente en el tratamiento de la sífilis podremos formarnos cabal idea cuando examinemos, al ocuparnos de los resultados comunicados por la clínica, los efectos y virtudes que se le atribuyen. De las ponderación de ambos factores, así como del examen de los efectos curativos, surge el planteamiento de las indicaciones terapéuticas; y simultáneamente, esta otra cuestión, que en definitiva es la misma, expresada en otros términos: ¿Hasta qué punto o en qué casos puede y debe desplazar el arsenóxido al neoarsenbenzol?

Más por hoy –anticipémoslo desde este momento – nada puede existir concluyentemente establecido sobre el puesto que esta medicación ocupa dentro de la sifilioterapia. Sean cualesquiera los resultados inmediatos del arsenóxido –y de ello hemos de ocuparnos más adelante-, reserva del futuro, de un futuro lejano, si se quiere, interroga el porvenir de los enfermos tratados, siendo indispensable el correr de los años para que le curso ulterior de estos pacientes nos permita averiguar en qué proporción y relación con el neoarsenbenzol evita el arsenóxido la presentación de desastres viscerales luéticos (aneurismas, tabes, etc.), de los cuales, como es sabido, está sembrado el pronóstico de la infección sifilítica.

II. Química del arsenóxido.

CONSTITUCIÓN Y PROPIEDADES.- Es el clorhidrato del 3-amino-4-oxifenilarsenóxido, cristalizado en forma de hemialcolohato, cuya fórmula es:



Especie química perfectamente definida, su composición centesimal es:

C	H	N	As	Cl
32.50 %	3.87 %	5.42 %	29.01 %	13.73 %

El átomo de arsénico de su molécula es trivalente.

Se presenta como polvo cristalino esponjoso, muy higroscópico y perfectamente estable en estado seco, pero que expuesto al aire húmedo se oscurece gradualmente y delicuesce en él, transformándose el hemialcoholato en un monohidrato y a su vez higroscópico. Es extraordinariamente soluble en agua, así como en los alcoholes metílico y etílico, poco soluble en el ácido glacial y muy poco en acetona y éter.

Las soluciones acuosas presentan reacción neutra al Congo y ácida al tornasol, con un pH 3,5.

No obstante ser fase intermedia entre ambos compuestos citador y poder transformarse en uno u otro, ya por reducción, o bien por oxidación, sus soluciones acuosas pueden exponerse varias horas al aire en reposo o hervirse por un minuto sin que se oxide, y para reducirle se precisan reductores energéticos, como el hidrosulfito sódico.

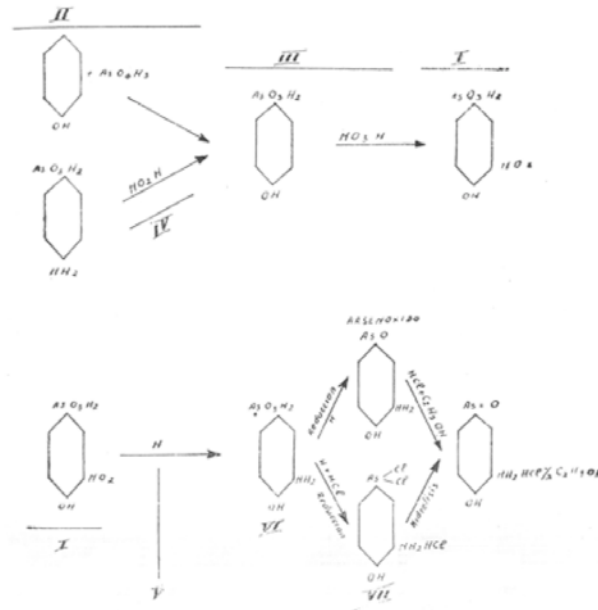
SÍNTESIS.- Varios son los caminos para la obtención sintética del 3-amino-4-oxifenilarsenóxido. Todos ellos se fundan en la reducción suave de un ácido arilarsínico, en el que por uno u otro conducto le ha sido fijado un grupo hidroxilo en posición para y otro nitro, o amino, en posición meta. Así, pues, el compuesto de partida es el ácido 3-nitro-4-oxifenilarsínico (I) que puede obtenerse: 1º, por condensación (II)

del fenol con el ácido arsénico y nitración (III) del ácido para-oxifenilarsínico formado; y 2º, por diazotación (IV) del ácido para-aminofenilarsínico y nitración ulterior.

El ácido 3-nitro-4-oxifenilarsínico (I), por reducción (V), da primero el 3-amino-4-oxifenilarsínico (IV), y, más tarde, si aquella se hace en medio neutro, se obtiene por el paso del arsénico pentavalente del ácido arsénico a función arsénica el compuesto que estudiamos.

Si la reducción se hace en medio clorhídrico se obtiene el clorhidrato-3-amino-4-oxifenildicloroarsina (VII), que por parcial hidrólisis da el clorhidrato del 3-amino-4-oxifenilarsenóxido, que precipitado en forma de hemialcoholato es el arsenóxido.

El cuadro siguiente esquematiza las síntesis expuestas:



III.-Modo de acción o mecanismo curativo de los arsenicales antiluéticos.- Eliminación de los salvarsanes.- Dosificación en la orina.- Reacción específica del Arsenioóxido.- Arseniemia.- Importancia del sistema retículoendotelial.

VOEGTLIN y SMITH, en 1920, emitieron la teoría de que el modo de acción de los medicamentos del grupo salvarsánico (g. s.) en un organismo infectado dependía de la facilidad con que la economía animal los oxida, convirtiéndolos en arsenóxidos. Esta interpretación de los autores mencionados, si no confirmada en todos sus extremos, por lo menos ha sido reforzada por los estudios de EAGLE, que prueban que la actividad de los arsenobencenos está relacionada con la rapidez con que se oxidan por el oxígeno molecular y que la acción farmacológica *in vitro* sobre treponemas y tripanosomas no aparece si las experiencias se efectúan en una corriente fuerte de nitrógeno, como garantía de la eliminación total en el medio del oxígeno atmosférico.

FRIEDGERBER encontró que los arsenicales sufren modificaciones profundas en su modo de actuar cuando se les administra en emulsión con papillas de órganos, en especial de hígado o con ácidos tioglicólicos. Estos hechos indujeron a LEVADITI a suponer que el mecanismo que contribuiría a los cambios farmacodinámicos sería el de la glutatona, que es un sistema óxidorreductor. La actividad desintoxicante de la glutatona sobre el aminofenilarsenóxido empezó a dar cuerpo a la hipótesis de LEVADITI y a provocar las experiencias de VOEGTLIN y ROSENTHAL, que demostraron las reacciones entre los dos compuestos precipitados. El camino estaba ya trazado y sólo se requerían datos experimentales obtenidos entre las combinaciones sulfuradas y diferentes arsenóxidos. BERSIN colmó las medidas con sus trabajos

relativos al fermento vegetal papaína, extraído de las *caricas*, cuyo grupo fundamental es el SR. Todos los citados arsénicos, sustituidos y sus derivados, inactivan la acción trípica de la papaína sobre los albuminoides, fijándose sobre el grupo SR y formando un tioarsenito, no de tanta estabilidad que no pueda ser reducido por la glutatióna deshidrogenada, para regenerarse otra vez la glutatióna y el ácido arsínico. De conformidad con todos los hechos anteriores, supuso BERSIN que al fijarse el arsenóxido sobre los treponemas se fija sobre los sistemas sulfurados de los fermentos, produciéndose una alteración profunda en el metabolismo general del protozario, en virtud de la cual empieza a perder vitalidad de modo gradual con las dosis del medicamento, hasta que el germen se extingue por su propia cuenta, sin que pueda decirse por esto que el arsenóxido le ha destruído.

Únicamente hasta cierto punto puede colegirse el modo de actuar del arsenóxido del conocimiento del mecanismo curativo de los medicamentos del llamado grupo salvarsánico. Las posibles diferencias entre ambos mecanismos acaso no sean escasas, sobre todo si se admite que, en definitiva, sería el arsenóxido formado en el organismo a expensas del salvarsán la fracción treponemicida o "asfixiante", en el sentido de SCHUMACHER, del espiroqueto. Desde un punto de vista biológico, como antes hemos insinuado, ha tratado de ser explicada la acción del salvarsán en virtud de un mecanismo reductor. El rompimiento, dentro del organismo infectado, de la molécula salvarsánica por su doble enlace; la subsiguiente puesta en libertad del para-hidroxi-meta-amino-fenilarsenóxido radical al estado naciente, dotado de gran poder reductor; la oxidación de esta última sustancia merced al oxígeno del parásito, al que asfixiaría, y, por último, la formación de para-hidroxi-meta-amino-fenilarsenóxido, o sea, del arsenóxido, sustancia provista de una gran acción aniquiladora, que por fin destruiría al parásito, constituye toda una cadena de conceptos que, sea la que fuere la exactitud con que correspondan a los hechos que acontecen en el cuerpo humano o animal, *poseen una importancia considerable, puesto que de los mismos se deduce que para que el medicamento consiga su objetivo es necesario que se ponga en entrañable contacto con el treponema.*

Volvemos más adelante sobre esta cuestión para aclarar el porqué de esta importancia.

Hagamos notar ahora que, por lo pronto, entre el salvarsán y el arsenóxido surge una diferencia en su posible utilización por el organismo con arreglo a estos conceptos, y es que el salvarsán se transformaría en arsenóxido, para constituir éste -biológicamente- la fracción útil o, si se quiere, la quintaesencia aprovechable y activa -algo así como la digitalina respecto de la digital-; y que merced a esta transformación asfixiaría a los espiroquetos, al robarles el oxígeno del protoplasma celular. ¿Pero puede invocarse un mecanismo análogo para el arsenóxido, medicamento que ya está en sí mismo oxidado? Porque un mayor grado de oxidación del Arsenioóxido-medicamento conduce, como es sabido, a la formación del ácido 3-amino-4-oxi-fenilarsínico, cuerpo éste que carece de actividad terapéutica. ¿No sería, pues, más lógico aceptar que el Arsenioóxido-medicamento posee, en cuanto veneno, una acción directamente deletérea sobre el parásito?

Meditando sobre los aspectos que nos sugiere el examen de este problema, y visto además el escaso tiempo que se precisa para matar a un conejo con una dosis suficientemente tóxica, creemos que la molécula del arsenóxido-medicamento tiene un poder mortífero tan afín para aquellos microorganismos sensibles al arsénico -protozoos-, que aceptamos como lógica una acción directa del medicamento sobre el parásito, con el cual se combinaría para destruirlo. Esta explicación nos hace comprensible la acción, terapéuticamente deficiente, del arsenóxido cuando se

administra en períodos tardíos de la sífilis, por la dificultad que el arsenóxido encontraría, por lo demás, como el mismo salvarsán, aunque acaso en mayor grado, para ponerse en contacto con el treponema en aquellos casos en que la antigüedad de la infección sifilítica haya sido suficiente a producir *enquistamiento* del parásito. Esta noción, así como aquella otra que señalábamos anteriormente al referirnos a la importancia que posee la puesta en contacto del fármaco y el parásito, nos permiten explicar la razón que aconseja utilizar la medicación arsenical antiluética lo antes posible, en un período muy precoz de la infección, dando así base teórica al hecho, clínicamente tan conocido, de que los resultados del tratamiento son tanto más halagüeños cuanto más prematuramente se inicia la terapéutica.

Esto se comprende fácilmente recordando la biopatología del treponema, esto es, cómo vive en el organismo y cómo desarrolla su acción morbígena. A favor de una efracción de la piel o de la mucosa penetra en el organismo el espiroqueto pálido; cierto tiempo después origina una infección, que clínica y externamente se hace ostensible en forma de la llamada esclerosis primitiva. Acontece en esta primera semana una rápida multiplicación del treponema, y precozmente, sin duda, ingresan también los espiroquetos en el torrente circulatorio. En la sangre, sin embargo, la vida de los treponemas es efímera; contrariamente a lo que ocurre, por ejemplo, con el agente productor de la espiroquetosis de las gallinas, el espiroqueta pálido no es un parásito de la sangre, sino de los tejidos. El poder treponemicida de la sangre es suficiente, por lo general, para destruir estos gérmenes aislados. Esto se ha demostrado experimentalmente *in vitro*, Merced a esta destrucción del parásito en el medio hemático son liberados antígenos que favorecen la inmunidad. Este fenómeno permite explicar las curaciones espontáneas de la enfermedad sin ninguna medida terapéutica - infrecuentes en grado extraordinario-, pero admitidas por muchos autores.

Como hemos dicho, no es el espiroqueto pálido un parásito de la sangre: su refugio se halla más bien en los tejidos, y en éstos de una manera análoga a lo que sucede en la tuberculosis pulmonar productiva- pone el organismo en juego medios defensivos que conducen al enquistamiento del parásito. Esto no es sino un ejemplo más de cómo la Naturaleza trata de aislar el todo de la parte cuando esta última es nociva a la vida del conjunto. El enquistamiento, valladar que se opone, en lo posible, a la generalización de la infección, tiene lugar mediante una barrera de células, en la que los linfocitos juegan un papel particular. De antiguo es conocido este carácter de infección solapada de la sífilis, que aguarda su ocasión, y ésta es, aquélla en que el organismo se debilita, dejando nuevamente paso del espiroqueto a la circulación. Ahora bien, dicho enquistamiento aísla en cierto modo al parásito; pero asimismo dificulta el contacto del medicamento con el agente productor de la sífilis, si bien la acción curativa del fármaco se ejercerla además con la colaboración del organismo, mediante la acumulación del medicamento en las células del sistema retículoendotelial.

ELIMINACIÓN DE LOS SALVARSANES.- Se efectúa la eliminación de los salvarsanes casi en su totalidad por la orina, y en proporción más inferior, por las heces fecales; en cantidad más pequeña se elimina por la piel por otras secreciones especiales; por ejemplo, por la leche.

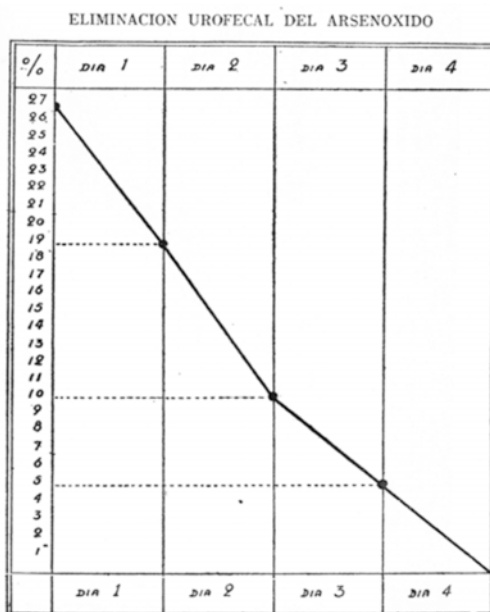
La velocidad de eliminación está relacionada con el modo de administración. En las inyecciones endovenosas, el acmé de la eliminación se efectúa a las veinticuatro horas, y termina a los cuatro-seis días.

BERNSTEIN afirmó que una parte del salvarsán sale del organismo por eliminación urofeca, cualquiera que sea la vía de administración del fármaco; pero que otra parte es acumulada en determinados órganos (hígado, riñón, bazo y músculos), desde donde, posteriormente, seguiría eliminándose. GREVEN hizo constar que cuando la inyección

es intramuscular - recuérdese que en el principio de la era salvarsánica esta vía fué utilizada- el arsénico se encuentra ya en la orina transcurrida media hora después de la inyección.

DOSIFICACIÓN EN LA ORINA.- El método de AEIDUSCHKA y BIECHI se funda en el hecho de que el arsénico, al menos cuando se propina en forma de salvarsán, pasa a la orina, de la que puede extraerse en adecuadas condiciones por un adsorbente coloidal, que al flocular arrastra en su precipitación el complejo arsenical; de este precipitado se separa el arsénico por destilación, en forma de cloruro, mediante adición de ácido clorhídrico y sulfato ferroso; posteriormente se recoge el cloruro de arsénico, y el ácido arsenioso resultante de la descomposición se dosifica por el yodo.

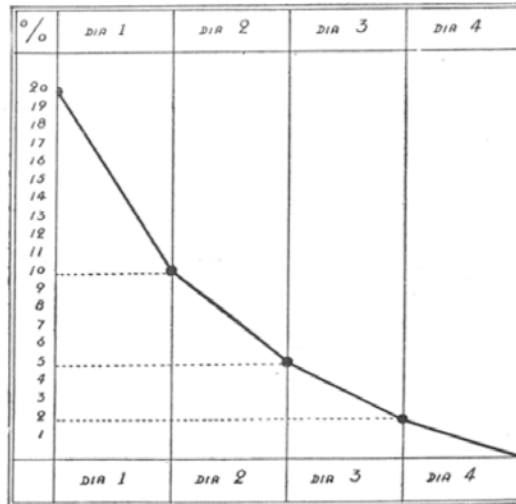
En la orina se opera así; se trata ésta por una solución de la sal adsorbente al 12 por 100 (20 c. c. de esta solución por 500 c. c. de orina); añádase lejía de sosa en cantidad suficiente hasta reacción alcalina; hiérvase durante media hora; después se recoge el precipitado que se produce y el líquido claro se precipita de nuevo. Se reúnen los dos precipitados y, todavía húmedos, se introducen en un aparato destilatorio con cinco gramos de sulfato ferroso y 50 c. c. de ácido clorhídrico con centrado; se destilan alrededor de las tres cuartas partes de la masa y el líquido destilado, que lleva el cloruro de arsénico, se recoge sobre una solución de 25 c. c. de agua destilada. El líquido alcalino se satura exactamente; se añaden dos gramos de bicarbonato sódico exento de carbonato neutro y un gramo de yoduro potásico, y engrudo de almidón ; después se dosifica el ácido arsenioso con una solución centinormal de yodo, sabiendo que cada centímetro cúbico de esta solución corresponde a 0,000374 de arsénico.



Representación gráfica de los valores máximos observados en la eliminación urofocal del arsenóxido, empleado en el hombre en dosis de 6 centigramos, cada cuatro días. Total eliminado al cuarto día: 61 por 100.

REACCIÓN ESPECÍFICA DEL ARSENOXIDO.- El arsenóxido produce una reacción específica coloreada con el reactivo 1,2 naftoquinona 4 sulfonato sódico. Se toman 5 c. c. de la solución a investigar, que se ha neutralizado previamente; se mezclan con 2 c. c. de solución de cianuro sódico al 10 por 100. Luego se añaden 2 c. c. del reactivo, y finalmente, 0,2 c. c. de solución de sulfato de cadmio al 50 por 100 (el reactivo es una solución al 0,25 por 100 de 1,2 naftoquinona 4 sulfonato sódico en otra de tiosulfato al 10 por 100). Se deja estar treinta minutos y se añade entonces 1 c. c. de solución de sulfito de sosa al 20 por 100, con lo que aparece un color rojo oscuro, que

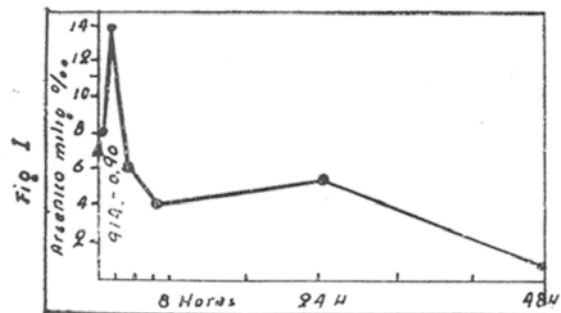
permite valorar por comparación colorimétrica con una solución patrón el óxido de arsina con una exactitud de un 5 por 100. Las gráficas que se reproducen a continuación se refieren a los valores mínimos y máximos, respectivamente, dentro de los cuales se halla comprendida la eliminación del arsenio por vía urofecal, después de haber recibido los pacientes una dosis de seis centígramos.



Representación gráfica de los valores mínimos observados en la eliminación urofecal del arsenio, empleado en el hombre en dosis de 6 centigramos, cada cuatro días. Total eliminado al cuarto día: 37 por 100

ARSENIEMIA.- IMPORTANCIA DEL SISTEMA RETÍCULOENDOTELIAL.

Esta materia vamos a referirla, puntualmente, tal como ha sido en fecha reciente tratada por VANHAECKE, A. BRETON y GUIDOUX (6). Como es sabido, desde el principio de la era salvarsánica los estudios relativos al metabolismo del arsénico en el curso de la arsenoterapia se han realizado principalmente sobre su eliminación urofecal. Es obvio, sin embargo, que estos

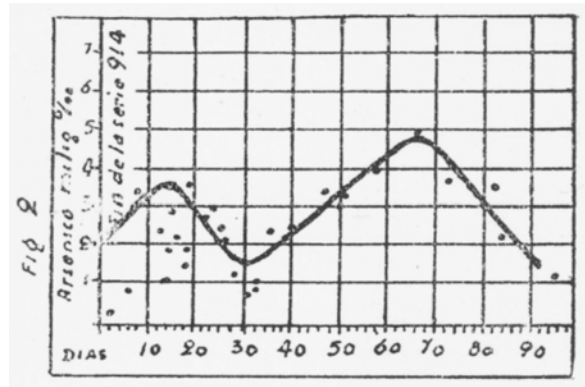


estudios sobre eliminación por la orina o por las heces no rinden cuenta de la totalidad del arsénico suministrado, porque el organismo retiene una porción, como lo prueban los accidentes tardíos postsalvarsánicos. Compréndese, por tanto, el interés que representa el estudio de la arseniemia, estudio que nos permite completar el de la eliminación urofecal. La dosificación del arsénico en la sangre presenta dificultades técnicas, y es, por consiguiente, de escasa utilidad clínica: por eso nosotros en este trabajo hemos hecho constar la dosificación del salvarsán en la orina y la reacción específica, la llamada reacción Rosenihál-test, del arsenio. Los pocos estudios efectuados con anterioridad sobre arseniemia han demostrado que los preparados arsenicales abandonan rápidamente el torrente circulatorio, en veinticuatro-cuarenta y ocho horas; rara vez se observa la persistencia del arsénico en la sangre varios días después de haber terminado el enfermo una tanda de inyecciones. La técnica de LESPAGNOL y MERVILLE permite la dosificación del arsénico en la sangre. Este método consiste, después de la destrucción de la materia orgánica y el aislamiento del arsénico en forma de arseniato amónico-magnésico, en reducir el compuesto al estado de arsénico metálico por el reactivo de BOUGAULT y dosificar el metaloide en medio fuertemente ácido por el yodo, del cual se determina el exceso por medio de un licor

titulado de hiposulfito sódico. En el curso del tratamiento antisifilítico la inyección inicial de neoarsenobenzol hace aparecer una arseniemia, que después de una brusca elevación se estabiliza en algunos miligramos por litro (fig. 1.^a). El arsénico de la sangre no ha desaparecido al sexto día. Las inyecciones siguientes, administradas cada cinco días, no elevan la arseniemia, como se habría podido esperar; después de un aumento que sigue inmediatamente a la inyección el contenido de arsenóxido en la sangre vuelve a ser igual o inferior a lo que era antes.

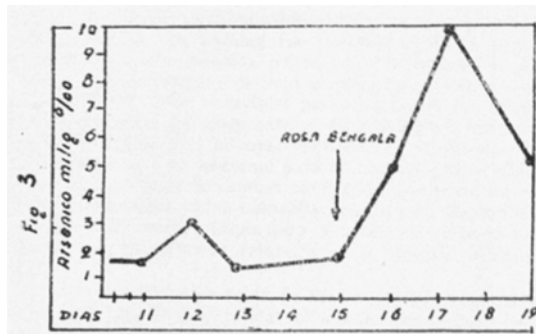
En el intervalo de reposo entre dos tandas de medicamento el arsénico persiste en la sangre. Después de la última serie se pueden dosificar todavía cantidades de arsénico del orden de 5 miligramos por litro durante diez - doce semanas. La duración de la arseniemia no parece sobrepasar tres meses (fig. 2.^a). Estas averiguaciones permiten deducir dos resultados: a) persistencia del arsénico en la sangre más allá de los plazos conocidos; b) regulación de la arseniemia después de la introducción de neoarsenobenzol. Es que el sistema retículoendotelial (s. r. e.) llena el papel de

reservorio regulador. Como frente a toda sustancia extraña, el s. r. e. fija el neoarsenobenzol inyectado en la vena y lo acumula en sus células, donde es activado. Es sabido que este medicamento no obra tal como es inyectado, sino que es modificado en particular en las células de KUPFFER (lámina 1.^a); aquí es transformado en el complejo globululina-bases



salvarsánicas, compuestos arsenicales injertados sobre albumosas o peptonas globulínicas. Estos productos, de estructura semicoloidal, excitan a distancia el s. r. e. y obran por su intermedio. Cada inyección nueva de neoarsenobenzol, en un sujeto normal, da un latigazo al s. r. e., aumenta su capacidad de fijación, conduciendo así a la arseniemia a un valor medio, de donde su papel de tampón, regulador del medio interior. En una palabra, almacenado el arsénico, el s. r. e. lo restituye al medio interno por descargas, bien espontáneamente, bien provocadas por excitaciones diversas.

Practicando en enfermos anteriormente tratados una inyección intravenosa de rosa de bengala, sustancia que se fija electivamente sobre el s. r. e., se ve elevarse la tasa de



arseniemia de dos a catorce veces su valor (fig. 3.^a). De la misma manera las inyecciones intramusculares de bismuto multiplican por dos o por cuatro el número del arsénico en la sangre. Las inyecciones de cianuro de mercurio o de aceite gris obran en el mismo sentido.

Estas sustancias, rosa de bengala, bismuto, mercurio, parecen disminuir momentáneamente la capacidad funcional

del s.r.e. Contrariamente, otras sustancias la acrecientan, determinando la fijación del arsénico circulante y la baja de la arseniemia: las sulfamidas, los hiposulfitos, la novocaína, (figuras 4.^a y 5.^a). Se comprende, por tanto, el valor de ciertos medicamentos en el tratamiento de ciertos accidentes tóxicos tardíos de la arsenoterapia. Las sulfamidas han sido recomendadas en ciertas eritrodermias en razón de su valor

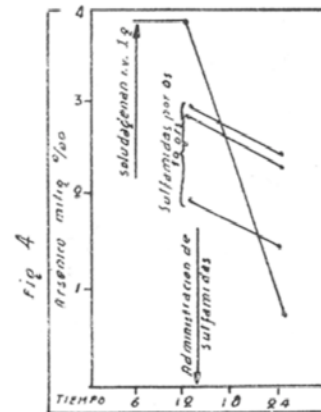
bacterioestático; parece que se la pudiera atribuir también, por intermedio del s.r.e., una acción antitóxica indirecta, análoga a la de otros compuestos azufrados.



LAM. I.- Nearsenobenzol en las células de Kupffer (Jiménez de Asúa y Kuhn)

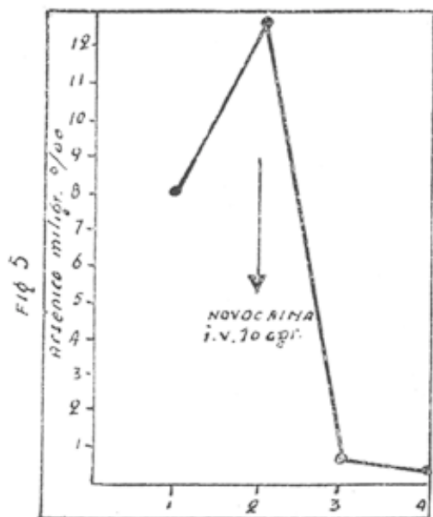
La novocaína merece una observación especial. Cuando se dijo que disminuía la sensibilidad del organismo frente al neoarsenobenzol se atribuyó esta propiedad a la anestesia de los endotelios vasculares y a la supresión de reflejos vasodilatadores, en aplicación de las experiencias de RIVALIER; pero es posible que la novocaína actúe además directamente sobre el s. r. e. y aumente su poder de absorción.

El estudio de la participación del s. r. e., y asimismo el de la arseniemia, es de gran interés, y algunos accidentes que se producen en el curso de la medicación arsenical antilúética pueden ser imputados a la existencia de posibles reticulopatías.



IV. Clínica del arsenioóxido.

La enorme cantidad de literatura clínica que existe sobre el arsenóxico, sobre todo americana, haría farragosa y reiterativa una recopilación excesivamente detallada de esta materia, amén de que a nosotros nos interesa conocer, de la mayor parte de los hechos clínicos, sólo sus líneas generales; por esto hemos de dar muy poca extensión a esta recopilación. Ahora bien, dentro de estos hechos clínicos es obligatorio que nos ocupemos con alguna vastedad de los contratiempos y accidentes que el medicamento determina en el hombre, porque el conocimiento de estos accidentes es esencial para el farmacólogo, que ha de juzgar el valor de un medicamento no de un modo especulativo, sino en cuanto éste beneficia o daña al organismo humano o animal, para su aplicación posible en medicina humana o veterinaria, respectivamente.



El estudio de los accidentes que un medicamento cualquiera produce, clínica y experimentalmente, corresponde a esa zona de intersección de la que hablamos al principio de nuestro discurso, y en la que

mutuamente pueden ayudarse y complementarse el médico, de una parte, y el farmacólogo o biólogo, de otra.

Puede decirse que no se ha llegado todavía a un acuerdo sobre la dosificación y pauta de tratamiento más apropiado en el empleo del arsenóxido para combatir la infección sifilítica en sus períodos iniciales. Nosotros nos referimos en primer término a algunas de las comunicaciones americanas que sobre este asunto se han ido acumulando a partir de 1936; en segundo lugar citaremos otros trabajos publicados por autores españoles.

A tres pueden reducirse los métodos de tratamiento seguidos en la utilización clínica del arsenóxido: *lento*, en el que se aplica una sola inyección cada semana; *rápido*, en el cual se propina al enfermo más de una inyección semanalmente, y por último, *método masivo*, el cual, por lo complicado de su técnica y por la elevada proporción de accidentes que determina, no parece recomendable. En este último método el medicamento se emplea en solución muy diluída, inyectada gota a gota, endovenosamente, en forma muy lenta.

El arsenóxido se aplica siempre única y exclusivamente por vía intravenosa; no precisa neutralización, sino que simplemente hay que disolverlo en agua bidestilada estéril. Por lo general, para obtener la solución se disuelve cada centigramo de producto activo en dos o tres centímetros cúbicos de agua bidestilada y esterilizada.

GRUHZIT, DIXON (7) y otros colaboradores informaron, en 1936, sobre el tratamiento empleado en un lote de casi 5.000 enfermos afectados de sífilis. Después de algunos ensayos hallaron que la dosis de comienzo mas adecuada de arsenóxido era de tres centigramos en la mujer y de cuatro centigramos en el hombre. Al cabo de siete días aumentan las dosis, inyectando cuatro centigramos en la mujer y seis centigramos en el hombre. Según estos autores, los pacientes que recibieron una dosis superior a seis centigramos presentaron, en forma marcada, molestias gastrointestinales. Comúnmente emplearon la siguiente pauta de tratamiento: una serie de ocho inyecciones de arsenóxido, aplicando una inyección semanalmente; a continuación otra serie también de ocho inyecciones de un compuesto de bismuto, siguiendo así, en forma alterna, series de ocho inyecciones de arsenóxido con medicación hismútica. Cada enfermo recibió, en el conjunto de la cura, tres series de arsenóxido, o sea en total veinticuatro inyecciones, y dos series de un compuesto de bismuto, o sea dieciséis inyecciones, sin instituir un período interterapéutico de descanso entre cada serie de arsenóxido y de bismuto. Cada mujer recibió, en el conjunto de la cura, una cantidad total de un gramo de arsenóxido, aproximadamente. Cada hombre, también en el conjunto de la cura, una cantidad total de un gramo y cuarenta centigramos.

Los citados autores estudiaron la acción treponemicida del medicamento. Después de una inyección de cuatro centigramos, en un plazo que osciló entre veinticuatro y cuarenta y ocho horas, obtuvieron la desaparición de los parásitos de la superficie del chancro.

La cicatrización de las lesiones tuvo lugar en un plazo prácticamente igual al que transcurre cuando se emplea el 914; es decir, que la cicatrización no fue ni más rápida ni más lenta con el arsenóxido. También estudiaron la influencia del arsenóxido sobre la evolución serológica. Las cifras que damos a continuación muestran los resultados obtenidos a este respecto. Transcurrido un año, todos los enfermos que iniciaron el tratamiento en el período de sífilis primaria seronegativa presentaban serología negativa; los que comenzaron a tratarse en el período de sífilis primaria seropositiva tenían serología negativa en el 91 por 100 de los casos en el curso del segundo medio año; y, finalmente, durante el segundo semestre, en la sífilis secundaria llegaron a negativizarse el 97 por 100 de los enfermos.

Las acciones secundarias indeseadas que observaron estos autores tuvieron escasa importancia; ningún enfermo sufrió encefalitis hemorrágica ni crisis nitritoide; con alguna frecuencia los enfermos tuvieron náuseas, vómitos y dolores abdominales; por lo general, estos trastornos fueron ligeros; en algunos casos se presentaron en forma más acentuada; pero no se observaron perjuicios sobre el riñón ni sobre el hígado. Algunos enfermos tuvieron manifestaciones tóxicas por parte de la piel.

En la casuística de PETERSON (8) también se señala que 1018 pacientes en ningún caso sufrieron crisis nitritoide ni trastornos en la función renal ni accidentes relacionados con lesiones de la célula hepática. Este autor cree que el arsenóxido se tolera mejor que el 914 y que si eventualmente se inyecta una pequeña cantidad de solución de arsenóxido fuera de la vena la lesión irritativa sobre los tejidos paravenosos es menor que cuando se produce este mismo incidente utilizando el neoarsenobenzol.

Casi todos los autores confirman en los trabajos publicados los resultados inicialmente obtenidos. SCHIMIDT y TAYLOR (9) dieron a conocer sus observaciones sobre un total de 15.000 inyecciones, y en sus conclusiones afirman que obtuvieron una curación más rápida en las distintas formas de sífilis empleando el arsenóxido que con los arsenicales antisifilíticos anteriormente utilizados.

APEL (10) trató una serie de enfermos que presentaban manifestaciones cardiovasculares de naturaleza avariósica; CASTALLO (11) ensayó el arsenóxido en la sífilis de las mujeres en período de gravidez; GOLDMAN (12) trató con este medicamento algunos enfermos de paludismo, obteniendo buenos resultados. BEUNETT y colaboradores (13) dieron a conocer el resultado de sus observaciones en el tratamiento de enfermos afectados de parálisis general progresiva; por una parte estableció un tratamiento solamente con malaria en un lote de enfermos: por otra, en otro lote, utilizó un tratamiento combinado, fiebre artificial primero, y después, arsenóxido y sales de bismuto; parece que los resultados fueron mejores en los enfermos que siguieron el segundo método.

Algunas de las embarazadas sufrieron vómitos y vértigos; en un caso se presentó dermatitis; otros enfermos sufrieron una ligera ictericia; pero todas las manifestaciones tóxicas retrogradaron al cesar en la medicación y los pacientes se restablecieron por completo.

Por otra parte, como antes dijimos, el arsenóxido se ha ensayado también con arreglo al método rápido. Llamado también técnica rápida de jeringuilla, por la cual se ha inyectado a los enfermos más de una inyección de arsenóxido semanal, generalmente dos o tres inyecciones semanales de seis centigramos, y en otros casos una inyección diaria de seis centigramos durante veinte días consecutivos. Los enfermos tratados por GOLDBLATT con arreglo a este método presentaron por el lado hemático un cierto grado de anemia. SCHOCH y ALEXANDER (14) han utilizado 6 centigramos dos veces al día, durante diez días, en 18 enfermos de sífilis recientes, con buena tolerancia en todos.

El arsenóxido ha sido también ensayado mediante el empleo del método masivo gota a gota. Expongamos brevemente los antecedentes de este procedimiento. En 1931, HAROLD THYMAN, de Nueva York, y sus colaboradores (15) manifestaron que determinadas sustancias consideradas como muy tóxicas pueden ser administradas con menos peligro si se practica la inyección de las mismas en solución muy diluida, de tal forma que esta solución penetre en el interior de la vena gota a gota durante diez horas. Creyeron que para curar la lúes en el período incipiente de la enfermedad este método daría anejares resultados que utilizando los procedimientos ordinarios, sobre todo si se tiene en cuenta que, merced a su aplicación, se aspiraba a reducir la duración del tratamiento al corto plazo de cinco días. Un gran número de enfermos -se dijo- no

mantienen el tratamiento el tiempo suficiente, cuando se sigue el método clásico, para llegar en la curación hasta un grado que les permita reintegrarse, completamente restablecidos, al seno de la sociedad. Abandonan la medicación antes de que la infección sifilítica haya sido curada totalmente; en muchos casos, tan pronto como después de recibir unas cuantas inyecciones desaparecen las manifestaciones exteriores de la enfermedad. No obstante, la infección persevera en el organismo, más solapada, pero también más artera, refugiada en las vísceras, acechando desde las encrucijadas para producir, andando el tiempo, lesiones tardías, desastres orgánicos irreparables: tal el aneurisma de la aorta y la parálisis general progresiva.

Pensando en evitar tales desastres ulteriores en aquellos enfermos avariósicos propicios a abandonar prematuramente el tratamiento, LOUIS CHARGIN, LEIFFER e HYMAN (16) adaptaron en 1933 por vez primera este método de gotera endovenosa a la administración del 914. Prescindimos de detalles de técnica para decir únicamente que en un plazo de cinco días los enfermos recibieron la cantidad total de neoarsphenamina. Tuvo lugar un caso de muerte por apoplejía serosa. En el año 1938, de los 25 enfermos tratados, 15 fueron sometidos a examen médico. En 13 pacientes la enfermedad parecía totalmente extinguida, pues los enfermos se hallaban sin síntomas clínicos y la serología era negativa. En los dos enfermos restantes los resultados del tratamiento fueron menos halagüeños o más imprecisos.

Más tarde continuaron los ensayos, y en el conjunto dieron resultados desfavorables. Esto indujo a cambiar de medicamento. Entonces se preconizó el arsenóxico, que también se ensayó por este método, en determinadas dosis, bajo determinadas garantías. En la recopilación de FIGUEROA y colaboradores (17) se estudiaron los resultados comparativos obtenidos empleando, por el método masivo gota a gota, el 914 y el arsenóxico en lotes distintos de enfermos. En un conjunto de 39 casos tratados con neoarsenobenzol hubo tres defunciones; en 80 casos tratados con arsenóxico hubo una defunción por encefalitis hemorrágica.

En la recopilación de ELLIOT, BAKER y otros autores, sobre un total de 1.600 enfermos se mencionan cinco defunciones por encefalitis hemorrágicas (0,3 por 100).

Es evidente, pues, que este método masivo dista mucho de reunir garantías para que en él puedan confiar los enfermos de lúes. Cuando se leen las estadísticas anteriores se saca la impresión de que el citado método es muy peligroso. Acaso pueda decirse otro tanto del llamado método termoquímico, que aspira a curar la sífilis incipiente en veinticuatro horas, de modo definitivo, merced a la combinación de la llamada cámara de fiebre artificial y el empleo de ciertos arsenicales, método este último que también ha sido ensayado en algunos hospitales americanos.

Los sifiliógrafos españoles se han ocupado extensamente de poco tiempo a esta parte de los resultados por ellos obtenidos en el tratamiento de las formas de sífilis incipientes con los arsenóxidos nacionales. No podemos referir cada uno de estos trabajos, pues ya alcanzan un buen número. SAINZ DE AJA, GAY PRIETO y VILLAFUERTE, MENDIOLA, CARRERA, SÁNCHEZ COSIDO, DE GREGORIO, MOCHALES y otros autores han presentado ya una casuística importante.

CONTRATIEMPOS y ACCIDENTES.- En primer lugar vamos a referirnos a las dermatitis. Constituyen las dermatitis un accidente, que a veces puede ser grave, de la medicación arsenical. El arsenóxico también produce dermatitis, lo que hay que tener presente en el curso y después de un tratamiento de esta índole; y, por lo tanto, huelga decir que no puede tomarse ligeramente la determinación de establecer un tratamiento por el arsenóxico en aquellos enfermos que con anterioridad hayan padecido una toxicodermia como consecuencia de la terapéutica arsenobenzólica o arsenical.

A continuación exponemos en forma comparativa dos estadísticas que recogen, respectivamente, las cifras de dermatitis observadas con el arsenóxido y con la medicación salvarsánica.

ARSENOXIDO

(Estadística de KEDDIE.) (18)

Número de enfermos: 13.769.—Número de inyecciones: 240.811.

Prurito	84 casos
Urticaria	27 "
Edema facial y del resto del cuerpo	14 "
Recrudescimiento de dermatitis preexistentes	5 "
Erupciones localizadas	5 "
Dermatitis exfoliativas	16 "
Erupciones eritematosas y escamosas moderadas	70 "
Total de dermatitis	<u>221 "</u>

En conjunto, una dermatitis por cada 62 enfermos.

DERMATITIS SALVARSANICAS

(Estadística de HARRISON.)

Número de enfermos: 10.000.—Número de inyecciones: 80.000.

Mortales	8
Graves	18
Menos graves	24
Leves	74
Total	<u>124</u>

En conjunto, una dermatitis por cada 80 enfermos.

Según SCHOCH, ALEXANDER y LONG (9), de 54 sujetos que padecen dermatitis exfoliativas salvarsánicas leves, 44 toleran después el mafarsén. Por consiguiente, no todos los enfermos que hacen una dermatitis salvarsánica toleran después el arsenóxido.

La discriminación de qué enfermos pueden, y de cuáles no, ser sometidos a un tratamiento con arsenóxido después de haber sufrido una dermatitis salvarsánica es, en cierto modo, posible mediante las pruebas de contacto y las intradermorreacciones: pero en algunos casos será preferible, sin duda, si el enfermo sufrió anteriormente una dermatitis, abandonar definitivamente el arsénico, bajo cualquier forma.

Respecto a las estadísticas anteriores, hemos de encarecer la conveniencia de ser muy circunspectos al concederles valor; no por ausencia de exactitud en la recogida de los datos por parte de sus autores, sino por hallarse en contradicción con otras estadísticas, también perfectamente llevadas, de otros autores. En la presentación de dermatitis salvarsánica parece influir la existencia en el enfermo de una alteración hepática larvada: asimismo parece influir la extravasación del medicamento por eventual depósito de la solución fuera de la vena. Este fenómeno trata de explicarse por una sensibilización. La opinión favorable a este punto de vista ha sumado muchos próselitos a partir del momento en que fué publicada la estadística de GOTTRON, en la que se evidencia que un número muy elevado de enfermos de los que han sufrido anteriormente una inyección paravenosa padecen una dermatitis salvarsánica; pero esta estadística no es concluyente, porque carecemos de la contraprueba, es decir, de otra estadística contraria que haya recopilado los casos de aquellos enfermos que sufrieron una dermatitis sin haber padecido infiltrado salvarsánico en el punto de la inyección.

En relación con esta materia de los accidentes salvarsánicos, a la cual ya nos referimos en otra ocasión en nuestro trabajo anterior leído en esta Academia (20), digamos -si bien sea de un modo incidental- que siempre que leemos estadísticas extranjeras de accidentes producidos por la medicación salvarsánica vemos que las cifras que totalizan estos accidentes, tanto en Francia como en Alemania y en los países

anglosajones, no son más bajas, ni mucho menos, que las estadísticas, asimismo objetivas y bien llevadas, de sifiliógrafos españoles que han utilizado el neoarsenobenzol español; y es tanto más pertinente aquí esta consideración cuanto que la misma nos autoriza a pensar que en las apreciaciones contrarias a reconocer la calidad del producto español puede influir, como decía UNAMUNO en *Andanzas y visiones de España*, "la manía lamentabilísima que aqueja a la mayoría de los españoles: la manía de quejarse. Yo creo que es una secuela de aquella pordiosería que nuestra literatura picaresca tan bien retrata. La pordiosería, la mendicancia, va poco a poco curándose, aunque no con la rapidez que es de desear, pero la manía de quejarse persiste. Si al mendigo le cae el premio gordo y se hace rico, acabará de dejar de mendigar, aunque no de pronto, pero seguirá lamentándose de su suerte en el tono quejumbroso en que pedía limosna. Y es que hay la voluptuosidad de la queja".

A nosotros, los farmacéuticos españoles, interesados profesional y científicamente como colectividad en el porvenir de la industria químicofarmacéutica nacional, nos incumbe, en la medida que esté en nuestras manos, contribuir con nuestro aliento a crear en derredor de esta industria una atmósfera de confianza.

Volviendo de nuevo sobre los contratiempos y accidentes de esta medicación, diremos que algunos de los primeros tienen escasa importancia; el arsenóxido con relativa frecuencia produce en los enfermos pequeñas molestias, principalmente dolores en el brazo inyectado y a veces cefalea, neuralgia de los maxilares o trastornos gastrointestinales.

El arsenóxido también puede producir lesiones de riñón e ictericia. La crisis nitritoide típica no se ha observado con este medicamento.

INDICACIONES.-El arsenóxido se halla indicado fundamentalmente en determinados casos en enfermos luéticos. Algunos autores extranjeros lo han empleado también en el paludismo. No parece ser ésta una indicación bien justificada. Dentro de la sífilis, hasta ahora se emplea principalmente en las formas recientes de la infección sifilitica del adulto. Respecto de la actividad terapéutica de este medicamento, diremos como resumen que la acción treponemicida sobre las lesiones cutáneas y el poder cicatrizante del medicamento es, poco más o menos, como el del neoarsenobenzol, pero que la acción del arsenóxido sobre la negativización serológica, según afirman distintos autores, es más perezosa que cuando se emplea el 914.

No todos los pacientes intolerantes al neoarsenobenzol son tributarios del arsenóxido; ya hemos visto, por ejemplo, que un cierto número de enfermos que han padecido una toxicodermia salvarsánica han repetido la intolerancia cutánea, en una u otra forma clínica, cuando se ha intentado hacer una cura con arsenóxido; y según la anteriormente citada estadística de SCHOCH, ALEXANDER y LONG, sólo un 9,5 por 100 de los enfermos que sufrieron una dermatitis exfoliativa grave postsalvarsánica toleraron posteriormente el mafarsén sin nueva toxicodermia.

¿Los que padecen crisis nitritoides con el neoarsenobenzol son enfermos ven los cuales está indicado el arsenóxido? Por lo menos, en cierto número de ellos; acaso en la mayoría; éste es problema médico, de clínica; el médico mide la violencia, y gravedad de la crisis nitritoide sufrida por el enfermo con el neoarsenobenzol; el tiempo que data de la misma -esto es, si la crisis nitritoide es un hecho actual, reciente o remoto, que se recoge en la anamnesis-; pondera asimismo los otros factores, existentes o no, de intolerancia, y de todo ello y del examen de la condición física del paciente deduce la conveniencia de intentar o no un ensayo prudente con arsenóxido para entrar después por el camino llano de la dosis normal, cuando se ha convencido de que las pequeñas dosis de tanteo se han tolerado perfectamente; y todo ello, a pesar de que la literatura no relata ningún caso de crisis nitritoide y sí sólo ciertas reacciones vasculares que, según

se afirma, jamás han determinado hasta ahora la muerte, ya que los seis u ocho casos de muerte observados o atribuidos al arsenóxido, entre millones de ampollas suministradas al comercio, han tenido lugar por encefalitis hemorrágica, por nefropatías o por lesiones del sistema hemático y órganos hematopoyéticos.

Permitásenos aquí hacer constar -como en un inciso- que, para nosotros, puede existir una relación entre la naturaleza coloidal del neoarsenobenzol y la crisis nitritoide, y que pudiera explicarse la ausencia de crisis nitritoide con la carencia de toxicidad física del arsenóxido. Se diferencia en esto del neoarsenobenzol; o sea en que este último posee toxicidad física, y además, al igual que el arsenóxido, toxicidad química, atribuida a determinados grupos funcionales. Recuérdese a este propósito que el electrargol es también un medicamento que produce crisis nitritoide. (El electrargol es citado como medicamento que, entre otros, produce crisis nitritoide por J. S. COVISA. - *Manual de Medicina interna*, tomo III, pág. 899. Edición 1920). Y asimismo permításenos también sugerir que, a la vista de los conocimientos actuales, parece lógico desnudar de verosimilitud la hipótesis que atribuye la encefalitis hemorrágica a una hipótesis para la cual se invocan los mismos conceptos patogénicos que para la crisis nitritoide.

Si el arsenóxido no produce crisis nitritoide y sí produce encefalitis hemorrágica, ¿no es cierto que la hipótesis clásica es poco satisfactoria?

Reincidamos ahora nuevamente en el examen de las indicaciones. El arsenóxido puede ser útil, se afirma, en las arsenorresistencias clínicas o humorales. Las arsenorresistencias parecen ser cosa de terreno, de inaprovechamiento del neoarsenobenzol, de incapacidad para transformar este medicamento en su fracción útil, de -como ocurre también con las sulfamidas- administración en el comienzo de dosis insuficientes, capaz de producir en los parásitos un aguerrimiento especial que haría a los espirilos refractarios a dejarse entrar en razón por el neoarsenobenzol. Pues bien, para luchar contra las arsenorresistencias hay dos medios: o se transforma el organismo para que aproveche el neoarsenobenzol (pirifer, etc.), o bien se trata al enfermo con arsenóxido, procedimiento este último que en ocasiones puede ser más cómodo y eficaz.

Por último, entendemos que existe otra indicación: aquellos enfermos con trastornos producidos por el neoarsenobenzol -que por sí mismos no contraindiquen el arsenóxido- anunciadores de un peligro que tenga probabilidades de convertirse en accidente grave caso de continuarse el tratamiento neoarsenobenzol.

Nuestros sifiliógrafos nos dirán al correr del tiempo el verdadero y definitivo valor de este arsenical tan discutido; lo que sí aparece seriamente comprobado es que el arsenóxido no es sólo un antisifilítico más, sino un positivo avance de esta importante medicación.

III

B) CONTRIBUCIÓN A SU ESTUDIO.

I. *Acción sobre la tripanosomiasis experimental.*

Como es sabido, los arsenicales antiluéticos, y entre éstos el arsenóxido, se hallan dotados no sólo de una actividad terapéutica frente a los espiroquetos, sino que también la poseen, muy marcada, sobre los tripanosomas. Esta acción sobre los tripanosomas -acción tripanocida y tripanolitica- se pone fácilmente de manifiesto en la tripanosomiasis de la rata, razón por la que, cuando se trata de investigar el poder antiluético de cualquier fármaco, antes de efectuarse los ensayos en el conejo o en el macaco sifilizado se estudia aquella acción, o sea la que ejercen dichos medicamentos sobre los tripanosomas: y corrientemente, para la comprobación terapéutica de cada lote

de medicamento arsenical, se recurre a esta técnica quimioterápica y no a la del examen en el conejo, porque en cierto modo del estudio del poder tripanolítico puede deducirse el poder treponemicida del medicamento; pero no únicamente por esto, sino además porque el *trypanosoma equiperdum*, parásito con el cual trabajamos, es de cómodo manejo, ya que, por un lado, hasta el presente, es desconocida su transmisión él la especie humana, y, por otra parte, se le puede visualizar fácilmente con sólo el examen de sangre fresca al microscopio, o en capa gruesa después de coloreada por el Giemsa.

Cuando enfrentamos el arsenóxido u otro cualquiera arsenical antiluético con el animal infectado, podemos observar: o bien una acción nula en el medicamento, en cuyo caso el animal infectado muere dentro de un plazo conocido, o, por el contrario, una acción eficaz y positiva, en cuyo caso ésta se hace ostensible por un retraso en la fecha de la muerte o por la curación definitiva. Si a esto se une que cuando obtenemos una gota de sangre del animal y la llevamos a la observación microscópica puede contarse el número de parásitos que cada campo presenta, se comprenderá cómo puede determinarse mediante este recuento en distintas horas la acción eficiente o no del medicamento ensayado.

La biopatología del tripanosoma dentro del organismo infectado cuando es inoculado el animal, es la siguiente: los tripanosomas se multiplican en la circulación hasta un cierto límite; de pronto, en forma crítica, la sangre se limpia de parásitos. Lo ocurrido no ha sido otra cosa sino que han hecho su aparición en el organismo ciertos productos dotados de la capacidad de disolver el tripanosoma; son, ni más ni menos, productos de reacción inmunizante. La totalidad de los parásitos no es, sin embargo, destruída; cierto número de ellos, transcurrido más o menos tiempo, se presentan de nuevo en la sangre circular. ¿Cómo han logrado escapar? Forzoso es admitir, o que se refugiaron en ciertos recovecos del organismo, en donde pudieron escapar de aquellos anticuerpos tripanolíticos, o bien que previamente se hallaban dotados de una especial resistencia frente a dichos anticuerpos. Estos parásitos, ya inicialmente aguerridos, que han sabido librarse de una dura batalla, son los progenitores de una raza, de la raza recidivante. Y véase qué hecho más curioso: aquellos anticuerpos, presentes en el suero y desarrollados por el estímulo de la raza primitiva, no obstante conservar por espacio de un tiempo más o menos largo su acción tripanicida frente a la raza de origen, carecen de influencia contra la raza recién formada, la llamada raza de recidiva, la cual solamente en presencia de un anticuerpo nuevo por ella especialmente suscitado puede desaparecer; mas como no todos los parásitos mueren ahora tampoco, los eslabones de la cadena continúan, y así se explica el mecanismo de la infección, a la que termina por sucumbir el organismo si se abandona éste a merced de sus fuerzas naturales.

Nosotros experimentalmente rompemos esta cadena. En nuestros ensayos para determinar el poder tripanolítico del arsenóxido hemos manejado el *trip. equiperdum*, parásito que, como es sabido, produce en los caballos, asnos y mulos la llamada durina; enfermedad marcadamente sexual, que se transmiten estos animales por el coito, y de evolución por lo común crónica.

Hemos empleado la siguiente técnica: infectadas las ratas, y cuando han aparecido de 13-15 tripanosomas por campo, procedemos a inyectar el medicamento, arsenóxido en un lote de ratas y neoarsenobenzol en otro lote, excepto a algunos de los mismos, que nos sirven de testigo. La cantidad de arsenóxido inyectado ha sido la décima parte de la cantidad de neo inyectada al otro lote, Estas cantidades de medicamento son insuficientes para producir la curación de la tripanosomiasis de la rata; ahora bien, son bastantes para llegar a una esterilización de la sangre periférica. Esta esterilización se prolonga más o menos tiempo según el poder tripanolítico del producto ensayado. En las experiencias efectuadas por nosotros la dosis de arsenóxido empleada por kilo de

peso de rata ha sido de cinco diezmiligramos, y la dosis de neoarsenobenzol, de cinco miligramos por kilo de peso.

Diariamente el examen de la sangre del animal nos ha permitido seguir el curso de la infección, o sea el momento en que el parásito aparece de nuevo en la sangre periférica. Los siguientes cuadros, en los que se hace constar la fecha de la muerte, relativos al estudio comparativo del neoarsenobenzol y del arsenóxido, dan idea del poder tripanolítico de ambos productos.

Arsenóxido					
Lote nº 1	Rata Núm..	Núm.de trip.por campo.	Día de la inyec.	Núm. de días esteriliz.	Fecha de la muerte
	1	13-15	20-4	6	30-4
	2	"	"	5	29 "
	3	"	"	5	29 "
	4	"	"	5	29 "
	5	"	"	6	30 "
	6	"	"	5	29 "
	7	"	"	6	29 "
	8	"	"	5	29 "
	9	"	"	-	24-4
	10	"	"	-	25-4
Neoarsenobenzol					
Lote nº 2	Rata Núm..	Núm.de trip.por campo.	Día de la inyec.	Núm. de días esteriliz.	Fecha de la muerte
	1	13-15	11-4	7	22-4
	2	"	"	7	21 "
	3	"	"	6	22 "
	4	"	"	7	20 "
	5	"	"	7	18 "
	6	"	"	7	19 "
	7	"	"	6	18 "
	8	"	"	7	20 "
	9	"	"	-	16 "
	10	"	"	-	15 "

Las ratas designadas en cada lote con los números 9 y 10 han servido de testigos.

En el estudio comparativo efectuado se aprecia que el arsenóxido conserva la sangre periférica esterilizada un plazo de días ligeramente inferior al que mantiene el neoarsenobenzol. En cambio, hemos podido comprobar con nuestros ensayos que el arsenóxido hace desaparecer los tripanosomas en la sangre periférica de las ratas a las tres horas, tardando casi veinticuatro horas en esterilizarse cuando se inyecta neo; en nuestro criterio, no se puede inferir de estas diferencias una mayor o menor actividad de un producto sobre otro, puesto que aunque en cierto modo la actividad tripanolítica de un arsenical marcha paralela a su poder espirilicida, los detalles de observación señalados no autorizan por sí solos ninguna deducción hien fundamentada.

En estos ensayos también puede seguirse otra técnica, que en algunos países constituye la usada en la comprobación oficial del Estado; por esta técnica se inyecta de arsenóxido la décima parte de la cantidad inyectada de arsenobenzol. Se prepara un lote de cinco ratones, infectándolos con *trypanosoma equiperdum*. A los cuatro días, o cuando se hallen en un grado de infección máxima, se practica una sangría total de los ratones infectados, por sección del cuello; se recoge esta sangre en solución salina citratada, calentada a 37°; se hace el recuento en la cámara de BÜRKER y se diluye la sangre con la solución salina citratada en forma de obtener una concentración determinada por milímetro cúbico. Con esta dilución se inyectan 45 ratones de unos 20 grs. de peso, por vía intraperitoneal, a la dosis de 0,5 c. c. por animal; de estos animales se disponen cuatro lotes de 10 y a los cuarenta y cinco o sesenta minutos se procede a inyectar el medicamento en la forma siguiente:

Lote I.	Arsenobenzol patrón.	dosis:	0,02 mgr/gr.
Lote II.	"	"	0,024 "
Lote III.	Arsenóxido a ensayar.	"	0,002 "
Lote IV.	"	"	0,0024 "

Las diluciones son de 1 por 500 para el neo patrón y de 1 por 5.000 para el arsenóxido, con lo que el volumen a inyectar es el mismo en ratones del mismo peso.

Los ratones inoculados con tripanosoma que exceden de los cuarenta se dejan como testigos de infección, y regularmente mueren a los cuatro o cinco días.

Los cuatro lotes restantes (40 ratones) se someten a observación un período de diez a dieciocho días, anotando las muertes y sus fechas, a la vez que se comprueba la presencia de tripanosomas en sangre de corazón.

Como final se compara la mortalidad entre los animales inyectados con neo y el arsenóxido; se da validez al medicamento cuando con la dosis fuerte de arsenóxidos no mueren más ratones que con la dosis débil del neo patrón; el estudio de las dosis a inyectar permite un margen para eliminar las posibles variaciones debidas al azar de las manipulación, posibles siempre por la magnitud numérica de los lotes. Con esta manera de proceder pueden obtenerse valores comparatiuos del poder terapéutico de los diferentes productos sometidos a ensayo.

Nosotros, personalmete, no hemos empleado esta técnica.

Ahora bien, ¿esta prueba de actividad terapéutica es todo lo eficaz que con el ensayo se pretende? ¿Podemos deducir de este ensayo el valor espirilicida de un arsenóxido? Trabajos de Dale y sus colaboradores, en 1922, parecen demostrar que, en efecto, existe un muy estrecho paralelismo entre las dos infecciones; es sin embargo paradójico que los arsenicales antisifilíticos se valoren sobre ratones infectados con tripanosomas, debiendo valorarse con animales contaminados por el treponema.

En efecto, M.C. LEVADITI ha participado a la Academia de Medicina de París que él ha observado un caso en el que un producto nuevo se ha mostrado totalmente inactivo contra los tripanosomas, siendo en cambio de una gran actividad frente a la sífilis del conejo, por lo que propone una técnica de experimentación sobre ratones atacados de sífilis clínicamente inaparente, pero demostrable por el laboratorio.

A esta técnica nde LEVADITI sólo oponemos el reparo de lo dificultosa que resulta, dado el difícil manejo de los treponemas, comparado con el sencillo y fácil empleo de los tripanosomas.

II. *Toxicología del producto.*

Hemos considerado precedentemente la acción del medicamento en la tripanosomiasis experimental, estableciendo un examen compartivo de los resultados obtenidos entre el arsenóxido y el neoarsenobenzol; a continuación, vamos a exponer nuestros personales ensayos en orden a la determinación de la toxicidad del nuevo arsenical.

Para la comprobación oficial de la toxicidad del arsenóxido se elige la siguiente técnica: se utiliza una dosis del 0,03 mgr. por cada gramo de peso del ratón; se inyecta un lote de 30 ratones blancos de los cuales deben sobrevivir el 50 por 100 en un plazo de de tres días, practicando la inyección en la vena de la cola.

Operando con asenóxido sobre ratones, EHRLICH y HATA (21), RAZZIS y GAVRON (22) y TATUM y COOPER encuentran dosis máximas toleradas (M. D. T.) dispares entre sí. Se recuerda que la loxicidad tolerada-*standard*-corresponde, para el arsenobenceno, a 100 mgr/kg., y para el neosalvarsán, a 200 mgr/kg., resultando con estas dosis la muerte del 40 por 100, o menos de los animales en lote (M. D. T.₄₀).

Arsenóxido.

EHRlich y HATA	— M. D. T. —	35	mgr/kg.
RAZZIS y GAVRON	— M. D. T. —	16,4	"
TATUM y COOPER	— M. D. T. —	20	"

Ahora bien, si hacemos caso omiso de la cifra de RAZZIS y nos atenemos, por un lado, como valor alto, a la cifra de EHRlich y RATA, y por otro, como valor bajo, a la de TATUM y COOPER, tendremos que la M. D. T.₄₀ será para el arsenóxido de 27,5*.

Por lo tanto,

Neoarsenobenzol	M. D. T. ₄₀	200	mgr-/kg.
Arsenóxido	M. D. T. ₄₀	27	"

De donde resulta que el arsenóxido es como 7,4 veces más tóxico que el neoarsenobenzol.

Con tales antecedentes nosotros hemos emprendido el estudio toxicológico del arsenóxido. Se previene que hemos dejado de citar deliberadamente el nombre de esta o aquella marca o Casa preparadora, porque todos los productos utilizados por nosotros han sido previamente identificados desde el punto de vista de su composición química, determinándose cuantitativamente sus elementos, y sometidos, con resultados concordantes, al examen previo toxicológico que hemos indicado con anterioridad como suficiente a los efectos de la comprobación oficial del medicamento.

En tales condiciones, nos propusimos averiguar -con arreglo a un plan previamente trazado- la toxicidad del arsenóxido en ratas y ratones, empleando dosis progresivamente crecientes, disuelto el medicamento en agua destilada, en solución de nicotinamida y en solución de ácido ascórbico ; y, por otra parte, hemos verificado un ensayo paralelo con neoarsenobenzol, también con dosis progresivamente crecientes - diez veces mayores en todos los casos que las utilizadas de arsenóxido-, usando como disolvente el suero fisiológico, la solución de nicotinamida y la solución de ácido ascórbico. Las diluciones utilizadas han sido: en el caso del arsenóxido, al 1 por 100; en el caso del neoarsenobenzol, al 1 por 20. Las cantidades de nicotinamida y de ácido ascórbico inyectadas han sido éstas: de nicotinamida, una cantidad doble de la usada en cada caso de arsenóxido; de ácido ascórbico, una cantidad igual a la utilizada de nicotinamida.

Es superfluo señalar que el trabajo ha sido llevado a cabo con lotes numerosos de animales, los cuales han sido sometidos a la misma alimentación, temperatura, etc. En el curso de los ensayos hemos controlado las alteraciones en el peso y anotado la hora exacta de la muerte del animal. En algunos casos, practicada la necropsia, se han recogido y fijado en las debidas condiciones los órganos de interés, con objeto de realizar el examen histopatológico de las lesiones que el arsenóxido y el neoarsenobenzol determinan, materia ésta de la que nos ocuparemos más adelante.

Ha sido conveniente anotar la hora exacta de la muerte para precisar qué medicamento, arsenóxido o neoarsenobenzol, la determina antes, para inferir por este camino, en cierto modo, la posibilidad -si se comprobaba un plazo diferente dentro del cual aconteciera la muerte del animal, como así ha ocurrido- de un distinto mecanismo tóxico, si bien sobre este punto había de proyectar más luz, naturalmente, la necropsia de los animales y subsiguiente estudio de las vísceras, en donde, como luego veremos,

* $\frac{35 + 20}{2} = \frac{55}{2} = 27,5.$

se observan marcadas diferencias en los órganos que uno y otro fármaco prefieren para desarrollar en los mismos su acción tóxica y en la índole de las lesiones.

Se han empleado distintos disolventes, agua destilada, solución de nicotinamida y solución de ácido ascórbico, con objeto de columbrar en qué sentido -si beneficioso o perjudicial-, con uno u otro medicamento, neoarsenobenzol o arsenóxido, actuaban estas vitaminas, ya que, como es sabido, por lo menos desde un punto de vista clínico, se ha afirmado que las mismas desarrollan una influencia cuando se administran simultáneamente con los preparados arsenicales. Nosotros hemos tratado de inquirir, sin ningún prejuicio, qué ocurre cuando se propinan, rata o ratón, estas vitaminas mezcladas con el arsenóxido o neoarsenobenzol, con el propósito de reflejar escueta o secamente los hechos experimentales observados y sin llegar en nuestras conclusiones más que a una discreta deducción, impuesta por el examen de estos hechos mismos. Por nuestra parte, no obtendremos consecuencias que puedan hacerse extensivas a la clínica, sino que solamente, en nuestro papel de biólogo, nos limitamos a plantearnos el problema siguiente: ¿Las vitaminas PP y C, respectivamente, nicotinamida y ácido ascórbico, influyen, aumentando o disminuyendo, la resitencia de los pequeños animales de laboratorio cuando se administran a éstos conjuntamente, en dosis progresivas hasta llegar a una dosis letal, con arsenóxido o neoarsenobenzol?

La lectura de los breves comentarios y de las conclusiones que haremos a continuación nos permitirá contestar a la pregunta precedente: La exposición detalla de la marcha de las experiencias queda aquí recogida en los cuadros y curvas resúmenes que se insertan:

I Arsenóxido

Pruebas de toxicidad
en ratas albinas

Ratas.- Sol. de arsenóxido en agua dest. Dosis.- 20 mg/kg.

Inyección Fecha	Peso grs.	Jaula núm.	Días en que mueren						Peso	±		
			1º	2º	3º	4º	5º	6º				
Lote n° 1 (x)	Marzo 18	134	16							130	- 4	media de pérdida de peso =3,9 gr.
		128	17							127	- 1	
		136	18							129	- 7	
		128	19							124	- 4	
		130	20							126	- 4	
		125	21							124	- 1	
		132	22							130	- 2	
		180	23							170	- 10	
		126	24							122	- 4	
		112	25							110	- 2	

Ratas.- Sol. de arsenóxido en agua dest. Dosis.- 30 mg/kg.

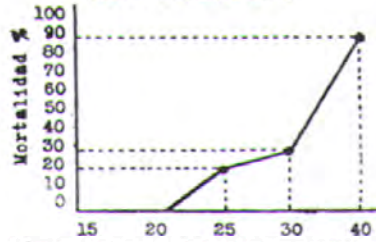
Inyección Fecha	Peso grs.	Jaula núm.	Días en que mueren						Peso	±		
			1º	2º	3º	4º	5º	6º				
Lote n° 3	Marzo 21	112	26							117	+ 5	media de pérdida de peso =10,5 gr. media de ganancia de peso = 4,8 gr.
		98	27							100	+ 2	
		97	28							98	+ 1	
		100	29							112	+12	
		105	30							100	- 5	
		127	31							111	-16	
		126	32									
		105	33				+			109	+ 4	
		148	34									
		102	35									

(x) Estas investigaciones se han repetido en varios conjuntos de 10 ratas y ratones, sin que de los distintos ensayos efectuados puedan deducirse conclusiones diferentes de las que expresan estos cuadros.

Ratas.- Sol. de arsenórido en agua dest. Dosis.- 40 mg/kg.

Lote n° 4	Inyección Fecha	Peso grs.	Jaula núm.	Días en que mueren						Peso	+ -
				1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª		
	Marzo 24	97	11	+							
		100	12	+							
		102	13	+							
		98	14	+							
		112	15	+							
		100	36	+							
		95	37	+							
		95	38							73	-22
		105	39		+						
		106	40	+							

Curva resumen n° 1



Ratas.- Arsenórido en sol. de nicotinamida. Dosis.- 26 mg/kg.

Lote n° 5	Inyección Fecha	Peso grs.	Jaula núm.	Días en que mueren						Peso	+ -
				1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª		
	Marzo 17	116	1							115	- 3
		125	2								
A las 9 h.		116	3	+							
		125	4								
r -9,15		102	5								
		132	6	+							
		128	7								
		122	8								
		157	9								
		141	10								

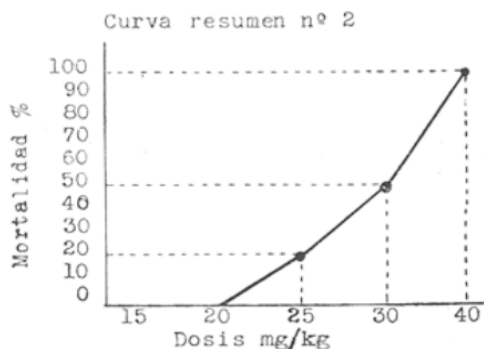
Ratas.- Arsenórido en sol. de nicotinamida. Dosis.- 30 mg/kg.

Lote n° 6	Inyección Fecha	Peso grs.	Jaula núm.	Días en que mueren						Peso	+ -
				1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª		
	Marzo 17	133	11	+							
		122	12	+							
A las 7, 11h.		120	13								
		118	14	+							
		123	15								
		102	36							130	+ 7
		116	37							112	+ 10
		125	38							135	+ 19
		98	39							94	- 4
		98	40							114	+ 16

Media
de
pérdida
de
peso
= 4 gra
media de
ganancia
de peso
= 15 gra.

Ratas.- Arsenórido en sol. de nicotinamida. Dosis.- 40 mg/kg.

Lote n° 7	Inyección Fecha	Peso grs.	Jaula núm.	Días en que mueren						Peso	+ -
				1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª		
	Marzo 28	100	1	+							
		114	2	+							
		96	3	+							
		122	4	+							
		92	5	+							
		98	6	+							
		100	7	+							
		95	8	+							
		110	9								
		98	10	+							



RESULTADOS EXPERIMENTALES

Se observa un aumento de letalidad con solución de nicotinamida respecto de la sol. En agua destilada.

I. AGUA DESTILADA

30 mgr/kg. muere 30 por 100
40 " " 90 por 100

II. SOLUCIÓN DE NICOTINAMIDA

30 mgr/kg. muere 50 por 100
40 " " 100 por 100

Ratas.- Arsenóxico en sol. de ácido ascórbico. Dosis.- 25 mg/kg.

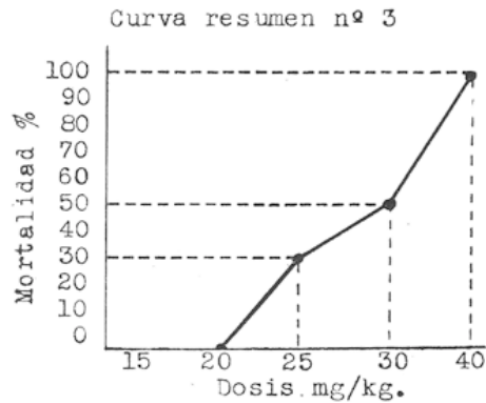
Inyección Fecha	Peso grs.	Jaula núm.	Días en que mueren						Peso	±	
			1º	2º	3º	4º	5º	6º			
Lote nº 8 A las 11 h.	137	41	+						95	+ 3	media de pérdida de peso = 7,3 media de ganancia de peso = 4,5
	92	42						105	+ 7		
	98	43						98	+ 5		
	127	45	+					90	- 10		
	100	46						95	- 2		
" " 12 h.	97	47						107	- 10		
	117	48						96	+ 3		
	93	49	+								
	95	50	+								

Ratas.- Arsenóxico en sol. de ácido ascórbico. Dosis.- 30 mg/kg.

Inyección Fecha	Peso grs.	Jaula núm.	Días en que mueren						Peso	±
			1º	2º	3º	4º	5º	6º		
Lote nº 9 A las 3,15h.	94	51							98	+ 4
	115	52	+							
" " 5 h.	110	53							99	-11
	117	54	+							
" " 6 "	98	55							88	-10
	100	56	+							
" " 7,10 "	95	57							80	-15
	90	58							89	- 1
" " 11,15 "	100	59	+							
	159	60	+							

Ratas.- Arsenóxico en sol. de ácido ascórbico. Dosis.- 40 mg/kg.

Inyección Fecha	Peso grs.	Jaula núm.	Días en que mueren						Peso	±
			1º	2º	3º	4º	5º	6º		
Lote nº 10 Marzo 29	100	11	±							
	102	12	+							
	102	13				+				
	110	14	+							
	101	15	+							
	120	16	+							
	103	17	+							
	122	18	+							
	110	19		+						
	101	20	+							



RESULTADOS EXPERIMENTALES

Se observa un aumento de letalidad con solución de nicotinamida respecto de la sol. En agua destilada.

I. AGUA DESTILADA

30 mgr/kg. muere 30 por 100
40 " " " 90 por 100

II. SOLUCIÓN DE ÁCIDO ASCÓRBICO

30 mgr/kg. muere 50 por 100
40 " " " 100 por 100

PRIMERA CONCLUSIÓN

Los disolventes especiales -solución de nicotinamida o de ácido ascórbico- no representan ninguna ventaja respecto del agua destilada como disolvente simple, según nuestras experiencias; no sólo no protegen a la rata dichos disolventes especiales, haciéndolas más resistentes al arsenóxido, sino que más bien se percibe una disminución de esta resistencia, que se refleja en un aumento -como se indica en las respectivas curvas resúmenes 1, 2 y 3- de los porcentajes de mortalidad.

II. ARSENOXIDO

Pruebas de toxicidad en ratones blancos.

(Observación durante diez días.)

Cantidad de ratones tratados con cada dosis: 100.

	DOSIS MGR./KG.	MORTALI- DAD
A) Solución de arsenóxido en agua dest...	20	0 %
" " " " ...	25	0 %
" " " " ...	40	40 % (*)
B) Arsenóxido en sol. de nicotinamida...	30	0 %
" " " " ...	40	50 % (**)
C) " en sol. de ácido ascórbico...	25	0 %
" " " " ...	30	0 %
" " " " ...	40	50 % (***)

* Esta dosis produce en ratas como mínimo, el 90 por 100 de mortalidad.

** Aumento de la mortalidad respecto del agua destilada.

*** Aumento de la mortalidad respecto del agua destilada

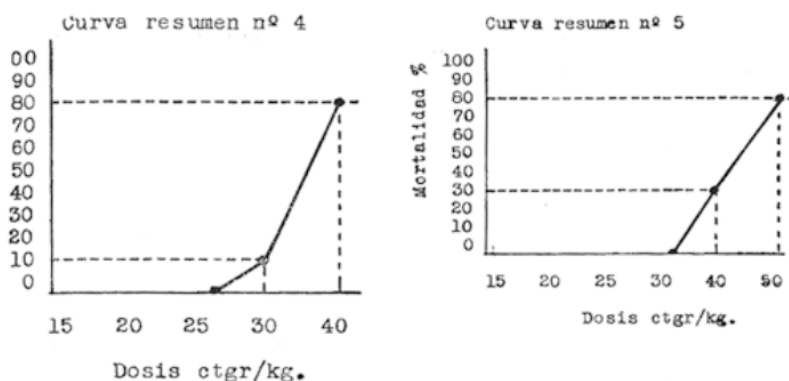
SEGUNDA CONCLUSIÓN

Sea cualquiera el disolvente empleado -agua destilada simple, solución de nicotinamida o solución de ácido ascórbico-, los ratones, acaso por su diferencia de peso, menor que las ratas, soportan una dosis mayor que éstas por kilo de peso. La dosis de 30 mgr /kg., que ha producido en las ratas, como mínimo, un 30 por 100 de mortalidad, ha producido 0 por 100 de mortalidad en ratones; como en las ratas, no ha representado ninguna ventaja en el sentido de aumentar las resistencias de los ratones el empleo de disolventes especiales, solución de nicotinamida o de ácido ascórbico. Aumento de la mortalidad respecto del agua destilada.

III. NEOARSENOBENZOL

Pruebas de toxicidad en ratas albinas.
(Observación durante diez días.)
Cantidad de ratas tratadas con cada dosis: 100.

	DOSIS CTGR/KG.	MORTA- LIDAD	AUMENTO PESO
A) Sol. de neoars. en agua dest....	30	10 %	40 %
B) " " " " " " " " " " " "	40	80 %	1 %
C) Neoars. en sol. ácido ascórb....	30	0 %	100 % (*)
D) " " " " " " " " " " " "	40	30 %	20 %
E) " " " " " " " " " " " "	50	80 %	



TERCERA CONCLUSIÓN

Contrariamente a lo que ocurre cuando se disuelve el arsenóxido en solución de nicotinamida o ácido ascórbico -disolventes éstos que, según nuestras experiencias, no aumentan la resistencia de las ratas ni de los ratones albinos, sino que antes bien parecen disminuirla-, cuando se emplea en las ratas el neoarsenobenzol disuelto en una solución de ácido ascórbico -en lugar del agua destilada- hemos observado, con una dosis de 30 centigramos por kilo de peso de animal, un 0 por 100 de mortalidad -en lugar de un 10 por 100 que se observa con agua destilada como disolvente-, y además un aumento de peso, constante, en todos los animales del lote, de alrededor de un 15 por 100, o sea por cada 100 gramos de rata un aumento de peso de hasta 15 gramos.

La dosis de 40 ctgr/kg., que mata, empleando el agua como disolvente, un 80 por 100, sólo mata un 30 por 100 de ratas cuando se emplea la solución de ácido ascórbico.

* Sobre ratas que pesan, aproximadamente, en el promedio, cada una 100 gramos; el aumento de peso corresponde a 10-15 gramos.

IV. NEOARSENOBENZOL
Pruebas de toxicidad en ratones albinos
(observación durante diez días)

Días observación.		DOSIS CTGR/KG.	MORTALI- DAD
A)	Sol. de neoars. en agua dest....	30	0 %
B)	" " " " " ...	40	20 %
C)	Neoars. en sol. de ácido ascórb...	30	0 %
D)	" " " " " ...	40	0 %
E)	" " " " " ...	50	10 %

CUARTA CONCLUSIÓN

Finalmente se ha observado también análoga acción protectora contra la muerte del animal, o, dicho en otros términos, un aumento similar en su resistencia cuando se opera con ratones que cuando se efectúa la experiencia con ratas.

III. *Estudio histotxicológico de las lesiones que el arsenóxido y el neoarsenobenzol, administrados en dosis letales, determinan en los animales.*

En posesión de los anteriores datos, hubimos de verificar también el examen histotxicológico de las lesiones que el fármaco determina en los animales de laboratorio, ratones y ratas blancas, aislando en el acto de la necropsia los órganos objeto del citado examen.

Huelga decir que hemos efectuado la recolección de estos órganos en el momento mismo de la muerte del animal; o bien que en algunos casos hemos sacrificado a los animales cuando éstos se encontraban en período agónico. De esta suerte han sido eliminados aquellos factores de error que hubieran aparecido en las preparaciones por efecto, no de la acción lesiva de los medicamentos, sino de las alteraciones cadavéricas. El hecho de haber practicado, como decimos, la recolección en el momento oportuno y las deducciones obtenidas de la comparación entre las preparaciones procedentes de animales cuyas vísceras fueron fijadas en el momento de la muerte, con aquellas otras pertenecientes a animales sacrificados, nos inducen a admitir que hemos descartado toda influencia de los antes citados factores de error*.

Continuamos refiriendonos al arsenóxido sin precisar marca. Los productos que nosotros hemos examinado, de distinta procedencia en cuanto a su país de origen, cumplen las normas oficialmente establecidas hasta el momento, dictadas por el Council of Pharmacy and Chemistry, de los Estados Unidos de América.

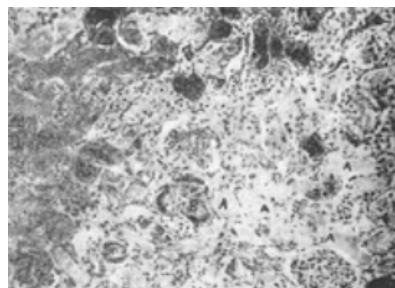


Fig. 1ª.

* La recolección de vísceras ha sido posible en estas condiciones por haber aprovechado solamente los animales que han muerto en nuestra presencia, durante las horas de la permanencia en el laboratorio, y contar con personal auxiliar versado en estos menesteres.

Cúmprenos ahora hacer constar muy gustosamente que esta parte de nuestro estudio nos ha sido posible llevarla a cabo merced a los consejos que nos han sido dados por el preclaro histólogo Dr. Julián Sanz, así como dar las gracias al Dr. Francisco Romero, cuyos estímulos tanto desembarazo han procurado a mi labor. Conste así para ambos el testimonio de mi agradecimiento.

El estudio de las lesiones producidas por el arsenóxido y el neo se ha hecho sobre material que corresponde a animales inoculados con diferentes dosis de uno y otro producto, que fué disuelto en diversas sustancias. Los métodos empleados para el estudio histológico han sido la hematoxilina-eosina, VAN GIESON; carbonato y oxalato de plata, SUDAN III; el método de TIRMANN y SCHMELZER del azul TURNBULL y el método de KOSSA.

ARSENÓXIDO.-Se han estudiado las vísceras de ratas inoculadas con arsenóxido en las siguientes condiciones:

Núm. 1.-Corresponde a una dosis letal de 30 mgr/kg., empleando arsenóxido en solución de nicotinamida. Momento de la muerte, a los cuatro días de inyección.

Núm. 2.-Dosis letal de 25 mgr/kg., empleando arsenóxido en solución de ácido ascórbico. Momento de la muerte, a las once horas de inyectada.

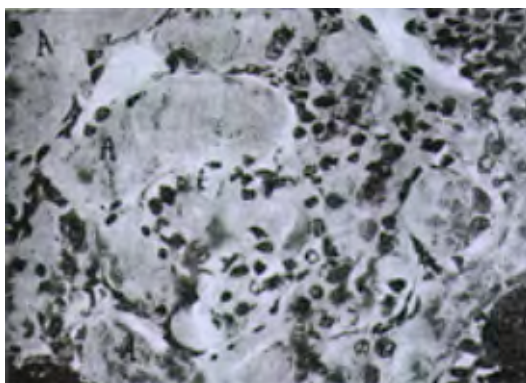


Fig. 2^a.

Núm. 3.- Dosis letal de 30 mgr/kg., empleando arsenóxido en solución acuosa. Momento de la muerte, a las doce horas de inyección y;

Núm. 4.- Dosis letal de 30 mgr/kg., empleando arsenóxido en solución de ácido ascórbico. Momento de la muerte, a las tres y cuarto horas de inyectada.

RATA NUMERO 1

Riñón: La lesión principal consiste en una degeneración muy intensa del epitelio de los tubos contorneados, que aparecen ocupados por unas masas sin estructura (fig. 1.^a A, fig. 2.^a y 3.^a A), formadas por las células epiteliales, necrosadas y descamadas. En las primeras fases de este proceso aparecen las células aumentadas de volumen, con un protoplasma muy acidófilo, lleno de granulaciones; el núcleo está desplazado y excéntrico. En muchos tubos se depositan sales de cal (fig. 1.^a B, figura 3.^a B); en los preparados teñidos con hematoxilina-eosina destacan por su intensa coloración azul violeta. En los glomérulos de Malpighio no se aprecian alteraciones. La luz de los tubos rectos de la zona medular del riñón está ocupada por cilindros hialinos (fig. 4.^a) y granulosos (Fig. 5.^a A), formados por acumulos de células epiteliales necrosadas y

descamadas de los tubos contorneados. El epitelio de algunos tubos rectos está también alterado; en los casos más intensos se necrosa y descarna.

En algunos puntos de la sustancia medular se distinguen zonas en forma generalmente estrellada (fig. 4.^a B), en la que se acentúa notablemente la intensa congestión que presentan los vasos de la zona modular. No hay fenómenos inflamatorios.

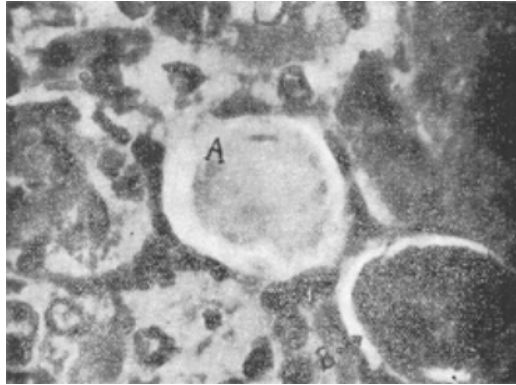


Fig. 3^a.

Hígado: Las trabéculas de células hepáticas aparecen marcadamente separadas unas de otras, por estar los vasos congestionados. No se aprecian alteraciones degenerativas de las células hepáticas ni fenómenos inflamatorios.

Corazón: No se aprecian alteraciones degenerativas ni inflamatorias.

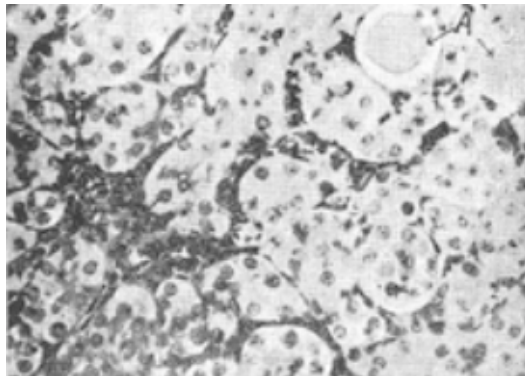


Fig. 4^a.

RATAS NÚMEROS 2, 3 y 4

Las lesiones encontradas en las vísceras son iguales en todas las ratas.

Riñón: Los glomérulos de Malpighio, que aparecen muy hiperémicos (fig. 6.^a A); en algunos se aprecia en la cavidad glomerular una masa amorfa (fig. 6.^a y 7.^a B), sin vestigio de estructura celular. Las células epiteliales que recubren los tubos contorneados presentan un protoplasma intensamente acidófilo (figs. 6.^a y 8.^a C), están bien conservados y su núcleo no presenta alteraciones. La zona medular está intensamente congestionada, los vasos aparecen muy marcados, repletos de sangre, y en algunas zonas hay hemorragias bastante intensas.

Los tubos rectos no presentan cilindros en su luz y el epitelio está normal.

No existen fenómenos inflamatorios .

Hígado : La descripción es análoga a la hecha en la rata primera.

Corazón: No presenta alteraciones.

El estudio de las ratas números 5 y 6 no aporta ningún nuevo dato de interés.

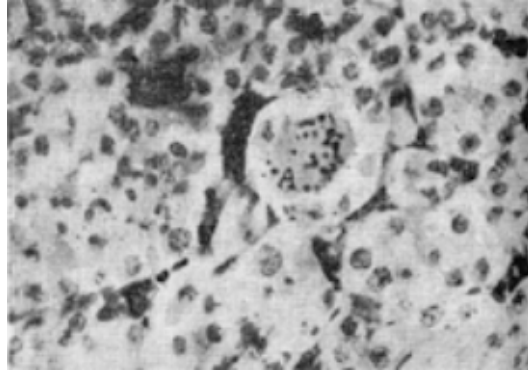


Fig. 5ª.

NEOARSENOBENZOL.-El análisis histológico corresponde a las ratas inoculadas con neoarsenobenzol en las siguientes condiciones:

Núm. 7.- Rata sacrificada al cumplir los seis días de observación e inyectada con neo a la dosis de 0,40 grs/kg.

Núm. 8.- Rata muerta a las doce horas de inyectada con neo a la dosis de 0,40 grs/kg.

Núm. 9.- Rata sacrificada en período preagónico al tercer día de inyectada con neo a la dosis de 0,40 grs/kg.

Núm. 10.-Ratón muerto al segundo día de inyectado con neo a la dosis de 0,40 grs/kg.

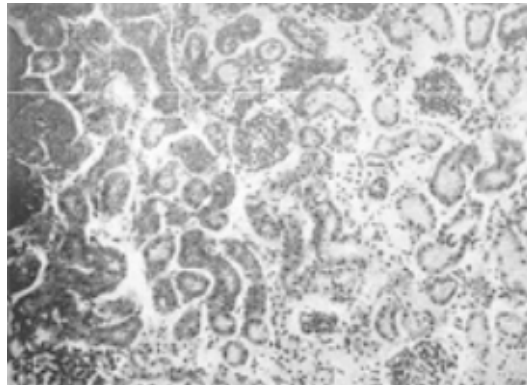


Fig. 6ª.

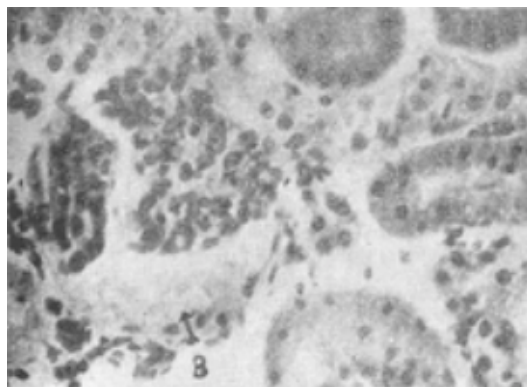


Fig. 7ª.

RATA NUMERO 7

Hígado: En esta rata se aprecian en el hígado alteraciones, que consisten en la vacuolización de las células hepáticas que aparecen en el núcleo pignótico y una zona clara a su alrededor por destrucción del protoplasma (fig. núm. 9).

No se observan fenómenos necróticos o inflamatorios. Las células de KUPFFER están fuertemente cargadas de granulaciones.

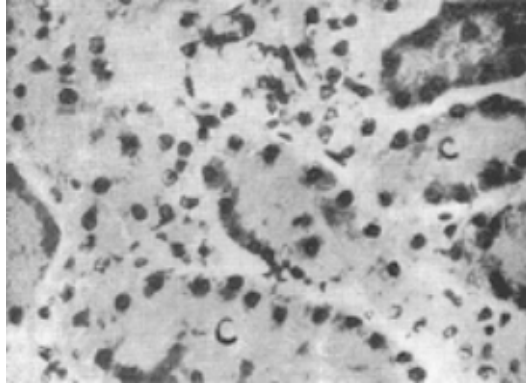


Fig. 8ª

Riñón: En el riñón se observan profundas alteraciones del epitelio de los tubos contorneados, que están necrosados, por lo que los tubos aparecen, según se ve en la microfotografía de la figura 8.ª A, ocupados por una masa granulosa sin estructura.

Corazón: No se observa alteración alguna y el bazo aparece muy congestionado.

Las ratas 8 y 9 presentan alteraciones análogas, que consisten en las siguientes:

Riñón: Intensa degeneración de los tubos contorneados, que aparecen ocupados por una masa sin estructura por la necrosis del epitelio que la recubre (fig. 11 A).

Los glomérulos aparecen fuertemente congestionados.

Hígado: Las células epáticas están normales; únicamente se aprecia una intensa sobrecarga de las células de KUPFFER, que aparece, según se ve en la microfotografía de la figura 12, con su protoplasma completamente ocupado con granulaciones.

Hemos aplicado el método de TIRMANN y SCHMELZER para identificar la naturaleza de las granulaciones que ocupan el protoplasma de las células de KUPFFER, que nos demostró no se trata de hierro; lo más probable es que se trate de arsénico, englobado por estas células.

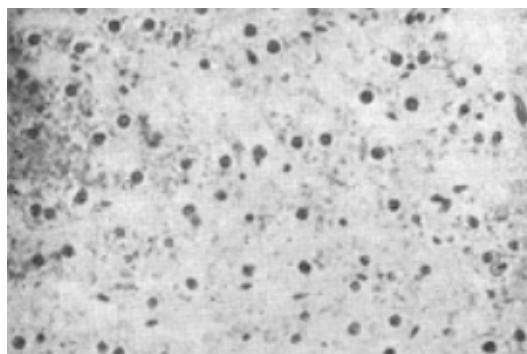


Fig. 9ª

Bazo: Este órgano aparece fuertemente congestionado y las células de su retículo están también cargadas de granulaciones análogas a las descritas en las células de KUPFFER.

Corazón: No se aprecia nada especial.

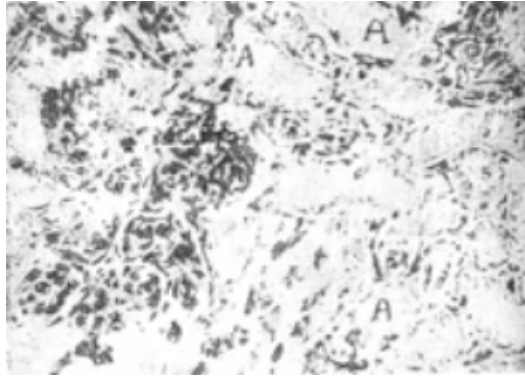


Fig. 10^a.

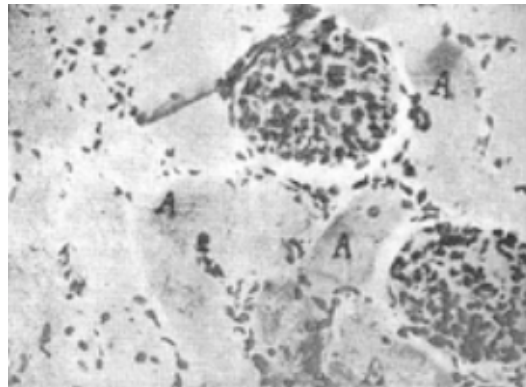


Fig. 11^a.

RATÓN NÚMERO 10

Únicamente se aprecian en el hígado intensas sobrecargas de las células de KUPFFER, con granulaciones análogas a las descritas anteriormente.

En nuestras investigaciones acerca del poder tripanocida del arsenóxido hemos advertido que éste se ejerce más preonzmente que cuando se inyecta neorosenbenzol. Un estudio practicado por nosotros a este respecto, mediante observación de la sangre periférica en las ratas inoculadas de tripanosoma equiperdum, efectuada de hora en hora, nos ha permitido averiguar, como antes hemos señalado, que la esterilización se obtiene en estos animales al cabo de tres horas de inyectados con arsenóxido, no viéndose ya en la sangre en este momento ningún tripanosoma. Este fenómeno acontece, por lo que se refiere al neoarsenbenzol, al cabo de veinticuatro horas.

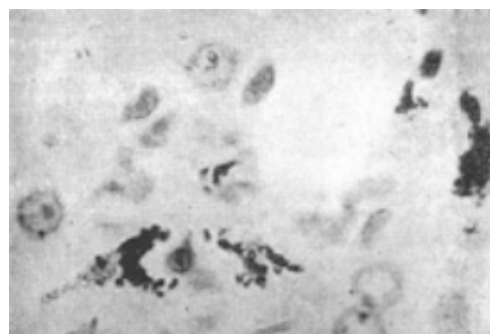


Fig. 12^a.

Por otra parte, del estudio histotoxicológico llevado a cabo se deduce, entre otros hechos, que en los trabajos experimentales por nosotros realizados, contrariamente a lo que ocurre con el neoarsenobenzol, el arsenóxido no ha demostrado ninguna afinidad para las células de KUPFFER, o bien éstas se han comportado como carentes de capacidad para captar al arsenóxido.

De ambas observaciones ignoramos si existe precedente consignado en la literatura sobre el arsenóxido. A nosotros nos basta con hacerlas constar, por si de dichas observaciones pudieran obtenerse deducciones de carácter práctico que permitieran un mayor aprovechamiento clínico del medicamento que nos ocupa.

IV

Hablamos en el comienzo de nuestro discurso de cómo siempre a todos nos maravilla -cuando tendemos la mirada a lo largo del camino recorrido en los últimos años- la tarea realizada mancomunadamente por la Química y la Medicina. El cúmulo de avances representa el punto de intersección de corrientes que caminan con rapidez. La verdad de hoy puede ser, en cualquier actividad humana, el error de mañana; empero en muchos puntos de nuestro progreso puede hablarse de conquistas firmes, que no podrán ser desplazadas de la base segura sobre la que actualmente asientan sin que la Ciencia alumbre un nuevo y más fulgurante período.

Para apresurar la transición todos podremos aportar el esfuerzo tenaz, la comprensión inteligente, la ayuda simpática o la determinación invencible que conducen a esa Victoria en la que no hay armas destructoras y sí únicamente un solo vencido: el dolor, la muerte o la desgracia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) FRANCISCO LOPEZ DE VILLALOBOS: *Sumario de la Medicina en romance trovato, con un tratado sobre las pestíferas bubas*.-Imprimido en la ciudad de Salamanca, etc.
- (2) RUIZ DIAZ DE ISLA: *Tratado contra el mal sempiterno, que vulgarmente es llamado bubas, que fué ordenado en el ospital de todos tos santos de Lisbona*.-Licencia en Valladolid, 1537.
- (3) ARTHUR L. TATUM y GARRET A. COOPER: *Sciencie*, t. LXXV. pág. 541, 20-5-1932.
- (4) EHRLICH y HATA: *Die experimentalle Chemotherapie per Spirillosen*. Springer, pág. 42, 1910.
- (5) KELL y, BENN y PHEIFFER: *J. Farmacol, exp, Therap.*, tomo L.- pág. 198, febrero de 1934.
- (6) VANHAECKE, A. BRETON et GUIDOUX: *La Presse Médicale*. 21 agosto 1943.
- (7) GRUHZIT y colaboradores: *Arch. of Dermat . and Syph.*, LXXXIV. pág. 432, 1936.
- (8) PETERSON: *Canad. Med. Ass. J.*, tomo XXXVI, pág. 172. febrero de 1937.
- (9) SCHMIDT y TAYLOR: *Amer. J. Syphilis, qonorrhoea, vener. Diseases*, tomo XXI. pág. 402, julio de 1937.
- (10) APEL: *New England. J. Med.*, tomo CCXVII, pág. 992. 1937.
- (11) CASTALLO, COPOLINO, RAKOFF, ROEDER y DICKSON: *Amer. J. Syphilis, gonorrhoea, vener.*, tomo XXIII, pág. 332, 1939.
- (12) DOUGLAS GOLDMAN: *Amer. J. Med. Sci*, tomo CXCVI. página 502, octubre de 1938.
- (13) BEUNETT, NIELSEN, FECHNER y CASH: *Archs., Phisic., Therap*, tomo XX. pág. 620, octubre de 1939.
- (14) SCHOCH y ALEXANDER: Citado por I. Mercadal en *Síntesis Médica*, pág. 400, 1942.
- (15) HIRCHFELD, HYMAN y WAGNER: *Arch. Int. Med.* pág. 259. 1931.
- (16) HYMAN, CHARGIN y LEIFFER: *J. A. M. A.*, pág. 878. 1 935-20.
- (17) FIGUEROA y colaboradores: *Rev. Arqentina de Dermatosisifilografía*. tomo XXVI. primera parte. 1942.
- (18) KEDDIE: *Jour of A. M. A.*, 118. 5. 368, 1942.
- (19) SCHOCH y colaboradores: *Archv. Dermat, and S.*, 42. 919. noviembre 1940.
- (20) "CONTROL QUIMICO y BIOLOGICO DE LOS ARSENOBENZOLES". Discurso leído en la Real Academia de Farmacia por JOSÉ MARÍA DE LA HELGUERA y ORTIZ. Año III. Junio. 1934.
- (21) (LoC. cit.).
- (22) RAZZIS-GAVRON: *Organic, Arsenical, Compounds.*, pág. 504. 1923.

Para consultar los trabajos de los sifiliógrafos españoles sobre el Arsenóxido puede verse la colección de Actas Dermosifilográficas, números publicados en el año 1943 y hasta la fecha en 1944.

"Valoración del poder curativo de las medicaciones antisifilíticas", *Le Siécle Medical*, núm. 339. 1 noviembre 1942.

Marzo-abril 1944.