

## ACCIONES SECUNDARIAS DE LOS MEDICAMENTOS

Por el Dr. D. José M<sup>a</sup>. de la HELGUERA y ORTIZ  
Académico de número

SEÑORES ACADÉMICOS:

Designado por la Academia para inaugurar este curso, acepté agradecido el honroso encargo, considerándolo, al mismo tiempo, como sagrado deber y comisión por mí difícil de llenar, ya que la voluntad, con ser mucha, no es suficiente en esta ocasión, en la que me preocupa mi propia responsabilidad; para venir hasta aquí, ha existido por mi parte una *prudente* resistencia, pero, ya ante vosotros, permitidme que confíe en vuestra bondad.

Elegí el tema de las acciones indeseadas de algunos medicamentos por ser de indiscutible interés y sujeto a constante revisión, dado que cada día se acumula una mayor experiencia sobre estos efectos secundarios, y también por los constantes progresos terapéuticos con la casi ininterrumpida incorporación de nuevos medicamentos.

El aspecto negativo de los medicamentos, es decir, el de las acciones secundarias que se desarrollan ocasionalmente en el organismo a favor de diferentes y complejas circunstancias, nos conduce a la idea de su peligrosidad. Es cierto, efectivamente, que la terapéutica no es, como todos sabemos, siempre inocua, así como tampoco ignoramos que, desafortunadamente, no siempre es eficaz. La circunstancia favorable de haber podido apreciar personalmente, en la experiencia animal cuáles son las reacciones tóxicas de muchos medicamentos me hizo pensar en este tema de las reacciones secundarias, asunto que despierta por igual el interés del químico, del farmacólogo y del farmacéutico.

Si siempre ha tenido interés este tema, mucho más lo tiene en el momento actual, era de las drogas milagrosas y de la quimioterapia, que si es verdad que ha dado lugar, de una manera vertiginosa, a descubrimientos sensacionales, hallando agentes eficacísimos en enfermedades consideradas hasta hace poco como incurables, no es menos cierto que su administración ha provocado accidentes más o menos serios, y hasta, en ocasiones, acciones mortales.

Siempre que se habla de quimioterapia y de manifestaciones tóxicas, se piensa, como en algo que es difícil de separar, en la sulfamidoterapia y en la medicación arsenobenzólica. Los daños de la sulfamidoterapia han sido, sin duda alguna, incrementados por el prurito de automedicación que existe, muy extendido, con frecuencia fomentado también por una publicidad que a estos medicamentos de acción tan notoria les hace la Prensa, sobre todo en el extranjero. Esta publicidad, de tipo sensacionalista, no está orientada por las propias firmas productoras, y descansa en un propósito de divulgación. Sin embargo, estos temas, aun divulgados, son difíciles de comprender, y la automedicación sulfamídica, por parte del público, sin control médico, ha conducido inevitablemente a serios perjuicios. Afortunadamente, aquí, en España, este aspecto de las acciones secundarias de los medicamentos ha revestido escasa importancia en relación con otros países. Ha sido precisamente en estos países, en Norteamérica sobre todo, donde en estos últimos años se han conseguido muchos progresos en la interpretación de la toxicidad de las sulfamidas, ya que ha habido, a consecuencia de esta medicación no controlada por el médico, oportunidad de practicar numerosas autopsias de fallecidos por intoxicación sulfamídica.

La medicación arsenobenzólica, de técnica de aplicación más difícil, que exige la intervención de persona idónea para la aplicación del tratamiento, se ha visto en gran parte libre de estos perjuicios que venimos señalando originados por la automedicación. No siempre, sin embargo, es el médico quien controla el tratamiento arsenobenzólico, y ello conduce en ocasiones al establecimiento de pautas terapéuticas irregulares. Indudablemente, tanto los arsenobenzoles como las sulfamidas figuran entre los agentes terapéuticos más valiosos, pero unos y otras pueden ser tóxicos en determinados casos, y son siempre potencialmente peligrosos; por esta razón deben administrarse con la debida consideración de su posible nocividad.

Como es sabido, para admitir el uso de un medicamento, se le somete a una serie de requisitos, con el fin de determinar, en principio, su actividad terapéutica y su toxicidad. Antes de llegar a conocer la actividad terapéutica han de ser, y son, muy detenidos y minuciosos los ensayos acerca de la toxicidad. La toxicidad experimental ensayada en animales, en pequeños y grandes animales de laboratorio, conduce, evidentemente, a resultados de gran valor, pero que no son siempre superponibles a los que podríamos obtener en el hombre; por lo tanto, el traslado de las conclusiones obtenidas en la experimentación animal ha de llevarse a la clínica humana comenzando por un período de indispensable tanteo. Por otra parte, el tanteo es muchas veces necesario en el curso de la administración de un medicamento. De esa forma puede llegarse a administrar dosis que, en principio, hubieran producido seguramente efectos tóxicos. Entre los muchos tipos de medicamentos que, como ejemplos pudieran citarse a este respecto, tenemos el hoy ya corrientemente empleado tuberculostático *tebeuno* o 42-acetilaminobenzaldehído tiosemicarbazona. Con este medicamento las acciones secundarias que se observaron clínicamente en principio fueron muy serias; en algunos enfermos se produjo encefalopatía y hubo dos casos fatales que recibieron una dosis diaria de 75 centigramos a un gramo. Parece ser también que las molestias consecutivas al tratamiento se observaban, en mayor grado, no sólo cuando se usaban dosis más altas que las actuales, sino cuando simultáneamente se administraba susfotiazol. Gracias al tanteo de la tolerancia del paciente, administrando al principio dosis muy pequeñas que se hacen progresivamente crecientes, se ha llegado en esta medicación a una zona de eficacia, con notable disminución de las acciones secundarias. Comenzando, como decimos, con dosis muy débiles, aumentando gradualmente, y no sobrepasando la dosis diaria de quince o veinte centigramos fraccionado, y administradas estas fracciones inmediatamente después de las comidas, las acciones secundarias del *tebeuno* se logran reducir de tal suerte que, no obstante ser el enfermo tuberculoso muchas veces poco adecuado para ciertas medicaciones, el tratamiento puede proseguirse durante meses. Con el *tebeuno*, la inapetencia, las náuseas y vómitos ocasionales son síntomas secundarios comunes; ahora bien: tomando en consideración estas molestias, y para reducirlas al mínimo, se han fijado las dosis pequeñas, o muy pequeñas iniciales, y las dosis terapéuticas moderadas. Es ciertamente corriente, no obstante, aun con dosis iniciales pequeñas, que se presenten dichas molestias al comenzar el tratamiento. El paciente tuberculoso tiene la sensibilidad gástrica generalmente exaltada, pero esta intolerancia de comienzo puede desaparecer luego, sin interrumpir el tratamiento, dando lugar a una perfecta tolerancia de la droga; la administración del *tebeuno*, como antes hemos dicho, inmediatamente después de las comidas, y en ciertos casos pequeñas dosis de barbitúricos, suelen reducir estos síntomas secundarios. Sin embargo, es digno de hacerse notar que pueden presentarse náuseas y vómitos después de haber pasado ya algún tiempo durante el cual el enfermo se medica con *tebeuno*; en tales casos, hay que pensar en una probable hepatitis, ya que se ha comprobado la hepatotoxicidad de la

droga en un 2 por 100 más o menos de los casos; ante estos síntomas hay que suspender la droga y llevar a cabo las pruebas hepáticas correspondientes. Generalmente se evita la insuficiencia hepática con una dieta abundante en calorías, proteínas e hidratos de carbono, agregando vitaminas y colina. Esta medicación exige, evidentemente, una vigilancia médica atenta, para controlar las posibles acciones secundarias, tanto sobre el funcionamiento de los distintos órganos, eventual presentación de manifestaciones alérgicas (urticaria, etcétera), como sobre sangre, para controlar los perjuicios sobre órganos hematopoyéticos. La agranulocitosis se ha observado en ocho entre dos mil casos, sin convertirse en una granulocitopenia total. En algunos casos se había administrado antipirina al mismo tiempo; de aquí que, como es sabido, se prohíba en el curso de esta medicación el empleo de medicamentos del grupo de la pirazolona, así como de quinina.

Podría decirse en sentido general que es preciso avanzar más en el ensayo previo de los medicamentos, antes de que éstos sean adoptados por la clínica humana. En todo es necesario avanzar más, para eliminar, cada día en mayor grado, cuanto signifique una acción perjudicial para la humanidad. En resto precisamente consiste el progreso, o una de las facetas del progreso, que de tantas maneras busca el bienestar. Digno es, sin embargo, de consignar se, que en la difícil tarea de la experimentación animal y en la más complicada y cargada de responsabilidad de la experimentación clínica, se ha llegado en estos últimos años a resultados realmente extraordinarios e insospechados. Tales avances dan también frutos de la clínica, de la gran experimentación, que abre nuevas indicaciones y comprueba en definitiva, sobre contingentes muy elevados de enfermos, los resultados. ¡Trabajo largo y difícil el que espera a los clínicos, pero ellos pueden contribuir a llevar a la nueva terapéutica una mayor garantía de eficacia, y sobre todo de inocuidad!

\* \* \*

Sería pretensión absurda suponer que se puede tratar el problema de las acciones secundarias de los medicamentos en un discurso protocolario, cuando se necesitan libros enteros para desentrañar la interpretación que ha de darse a la actividad excepcional de algunos grupos de fármacos. Por esta razón mi disertación ha de ser irremisiblemente incompleta y fugaz. Tema tan vasto no se presta aquí más que a ser esbozado, dada su dimensión; pero, así y todo, lo hemos preferido, no para sobre el mismo construir un trabajo crítico, ni siquiera sistematizado, sino para suscitar, si fuese posible, el interés sobre el mismo. Creemos que el farmacólogo ocupa una posición intermedia entre el médico y el farmacéutico y uno y otro, por igual, pueden sentir "vocación" por la farmacología y quisiéramos que los farmacéuticos viesan aquí un medio más de llenar su papel con todo el provecho científico que, sin duda, puede en este terreno lograrse. He aquí una justificación más de la elección de este tema, que, como hemos dicho antes, no puede encuadrarse dentro de un esquema, para desarrollarlo luego en toda su amplitud.

Sin embargo, por algo ha de comenzarse el estudio del problema más interesante de la terapéutica que entra hoy en el terreno de la toxicología. Por de pronto, creemos de gran utilidad la separación a este efecto de los medicamentos que actúan por sus cualidades antisépticas, microbicidas y bacteriostáticas, y considerar después los grupos funcionales que en cada epígrafe farmacológico actúan como disterapéuticos.

Vayamos a ese primer epígrafe, discurrendo como guía con la teoría de P. Ehrlich. Los antisépticos actúan o por lisis directas o sobre los fermentos enlazados en sistemas

conjuntos de transformación, inhibiendo uno de sus puntos de ataque a los alimentos de que el germen invasor ha de nutrirse; he aquí la bacteriostasis. Las células constituyentes del parásito de la sangre o de los tejidos inmóviles son organismos cuya vida metabólica está regulada por principios, si no idénticos, muy semejantes a las células confederadas de los tejidos. Los medicamentos que se injieren o se hagan entrar en el organismo por vía parentérica, pueden actuar simultáneamente sobre los dos tipos de células, aunque con preferencia sobre la extraña, causante de la enfermedad: las dificultades surgidas se trataron de evitar en lo posible con el estudio del coeficiente quimioterapéutico, según el cual se han de emplear dosis muy alejadas de la dosis mortal para el organismo en que se hospeda el parásito: la proximidad de la dosis curativa a la mortal es un preludio de acción sobre las células normales, manifiesto en los que se llaman, alguna vez, accidentes secundarios.

El tipo señalado de accidentes que acompaña a la acción curativa depende de causas análogas a las que originan aquélla, más otro conjunto de fenómenos extraños, motivados por incidir el agente medicinal sobre sangre y sobre vísceras importantes; tiroides, hígado o riñón, y traducidos en alteraciones en la orina y en la sangre. No hay que olvidar en la administración de ningún fármaco, formas particulares de hipersensibilidad, la llamada idiosincrasia y la anafilaxia, interpretada en el mismo orden de ideas que las típicas de la inmunidad. No tienen realmente estos fenómenos anotados otro origen que la ausencia de mecanismos desintoxicantes o quizá de su atenuación pasajera.

¿A qué mecanismos se referiría la desintoxicación? La forma más frecuente empleada por el organismo para deshacerse del sobrante del fármaco que engendra la acción tóxica es la *acetilación*, cuando aquél posee en la molécula oxhidrilos de carácter alcohólico o fenólico. Este hecho de acetilar se revela en la capacidad del organismo para forzar la producción de ácido acético o desviada de otras actividades normales llevándola a la defensa, sustituyendo el hidrógeno de sus oxhidrilos alcohólico o fenólicos por el acetilo  $\text{CH}_3\text{-CO}$ .

Siguen en importancia a la acetilación directa las *reacciones de acoplamiento*, para que las sustancias obtenidas por ese acoplamiento sean solubles y eliminables por la orina; los agentes puestos en juego en primer plano son: 1°. La *glicocola*,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2\text{-COOH}$ , muy perceptible en la eliminación del ácido salicílico, con el que forma una amida semejante al ácido hipúrico, el salicil-úrico, combinación realizable en el riñón por intermedio de un fermento. 2°. *El ácido glucurónico*, al cual se unen fácilmente las combinaciones de estructura terpénica. 3°. *Los compuestos sulfúricos*, el sulfato ácido de potasio, al cual se unen en forma de combinación soluble los de carácter fenólico; es éste el típico caso de corrección de los envenenamientos por ácido fénico, en los que se administra por vía intestinal sulfato potásico.

Menos frecuente es la *metilación*, aunque el organismo la utiliza en casos raros, como en el de los compuestos de telurio y quizá de arsénico; y además reserva para ciertos anhídros metílicos la *desmetilación*, caso antagónico del anterior, con el fin de producir el derivado fenólico, que cae dentro del radio de acción de los tres tipos de sustancia citados en el párrafo anterior.

La *sulfuración* es un procedimiento biológico que es requerido para los nitrilos, cual el ácido cianhídrico, nitrilo que al admitir azufre en su molécula se convierte en ácido sulfocianico,  $\text{CS-NH}$  eliminable, como sal sódica, por la saliva. La mecánica biológica de la sulfuración corre a cargo de los aminoácidos sulfurados que contienen grupo sulfhidrílico SH. También los arsenicales, algunos alcaloides y muchas materias colorantes sufren el influjo de los aminoácidos albuminoideos, no por sulfuración, sino

por vía oxidante, puesto que el grupo SH convertible en S-S cede hidrógeno activo capaz de desintoxicar los componentes antedichos. A este grupo óxidoreductor podrían referirse las oxidaciones típicas que conducen a producir compuestos poco tóxicos.

La *desaminación* es practicada corrientemente en el intestino por las bacterias, aminófilas de gran importancia en la defensa de la normalidad biológica para liberarse de la histidina, por ejemplo, convirtiéndola en ácido urocánico. Finalmente, circunstancias físicas, como la *absorción*, modifican la aptitud farmacológica, al igual que los cambios en la fuerza tenida por tensión superficial, afectada principalmente por las sales de ácidos biliares y por diferentes anestésicos.

No es inverosímil admitir, tras lo dicho, que la ausencia, o la inhibición de los mecanismos defensivos se traduzca en actividades nocivas.

La molécula de un medicamento no posee únicamente un solo grupo funcional adscrito a una actividad terapéutica definida o una constitución arquitectónica que la haga útil para curar una enfermedad, ni tampoco es admisible, sin más amplio examen crítico, un criterio sinergista derivado de la colaboración entre los grupos funcionales activos en cada fármaco. Examinemos un ejemplo vulgar en terapéutica: la antipirina es un caracterizado analgésico cuya actividad desde la época de Dujardin, se dice radicar en el metilo; su acción diaforética exaltada en su derivado dimetilamínico, el piramidón, parece depender del grupo azol, afirmación sólo basada en que las materias más poderosamente sudoríficas (1) se integran por grupos azólicos; pero la antipirina, además de estas excelentes cualidades terapéuticas, tiene otra de gran interés: es la hemostática, producto de sus propiedades vasomotoras, atribuibles a la coexistencia de un grupo carbonílico y a un grupo metilimínico. ¿Cuál es, la dosis conveniente para cada una de esas acciones? De aquí pueden depender también los efectos secundarios, la de no hallar la dosis conveniente a cada finalidad.

Resulta coordinable con la idea de que los oxhidrilos insertos en anillo bencénico confieren a éste virtudes antisépticas y analgésicas, y a la vez caústicas. ¿Cuál es la acción principal y cuál es la secundaria? En este ejemplo no puede hablarse, por la sencillez de la molécula, de un grupo disterapéutico, porque el oxhidrilo es el único grupo funcional.

Cómo se ve, debe considerarse necesaria la existencia de un grupo funcional específico para cada acción farmacológica, que puede exaltarse por sustituciones determinadas, pero también anularse por otras sustituciones, por grupos que respecto de los otros ejercen función disterapéutica, perceptible de modo indudable en las materias colorantes derivadas del trifenilmetano y en el grupo de las fenilsulfonamidas.

¿Cuál es la actividad de esos grupos? En general se discurre en terapéutica con criterio químico, pensando siempre en posibles enlaces y en fijaciones del fármaco sobre los grupos funcionales accesibles de las células invasoras; pocas veces se acude al criterio físico, salvo en contadas excepciones, -como en el caso de los anestésicos, solubles en lípidos y de punto de ebullición bajo modificadores de la tensión superficial: éter, cloroformo, polímeros de aldehído acético, alcoholes terciarios, etc. El estudio de los antagonistas de las sulfonamidas ha mostrado cuán interesante es el estudio de las propiedades físicas, más que del medicamento, de la célula o más concretamente de la permeabilidad celular. Admitido que en términos corrientes toda sustancia heteróloga a la composición de la célula viva es un tóxico, hay que admitir

---

<sup>1</sup> O. FERNÁNDEZ: *Arquitectura molecular de los agentes terapéuticos*

también que si es veneno para la célula invasora, lo es para la normal, y que ésta no puede defenderse de él más que activando sus mecanismos defensivos, de oxidación, hidrólisis, etc., o bien antes modificando las condiciones de su permeabilidad que impidan el acceso al interior; éste, quizá, es el primer mecanismo, el cual, una vez vencido por el fármaco, no es obstáculo para su penetración al citoplasma y al núcleo, quebrantando las funciones vitales, y siendo así se producirán accidentes secundarios inevitables con el empleo de buen número de agentes medicinales. Por eso la nueva terapéutica ha de contar con dos factores: el grupo funcional que ejerza la actividad terapéutica que se desea y los demás grupos que modifiquen en el sentido que convenga la permeabilidad de las células normales.

El caso más flagrante hasta hoy es el del bacilo tuberculoso; todos o casi todos los agentes quimioterápicos usados *in vitro* han dado resultados sorprendentes; el germen ha sido vencido por ellos, pero esos agentes que actúan sobre el bacilo confinado en un caldo de cultivo de tonicidad variada, no se conducen de igual modo sobre aquel ser abroquelado dentro de su estructura anatomopatológica. Se ha sostenido, y aún se mantiene parcialmente, el criterio de que la cubierta lipocerea que rodea a la célula tuberculígena es impermeable a los medicamentos que se quieren hacer llegar hasta su interior; quizá es exacto. Pero es que todos los gérmenes tienen cubierta y la permeabilidad de ésta es distinta para cada medicamento, y de ahí la *resistencia*, que también se llama *hábito*, contra muchos de éstos; y mientras el parásito se defiende de aquél en sangre o vísceras, se fuerza la dosis del medicamento, que provoca trastornos, que son evidentemente fenómenos secundarios.

Esta manifestación de la resistencia de los gérmenes, puesta de relieve en la inactividad de las variadas sulfonamidas en distintas enfermedades, y de la misma resistencia a la estreptomycin y otros antibióticos, prueba los cambios de estructura de la membrana celular, y muy en segundo término, de la composición química del germen. Admitir otra tesis equivale a negar, la identidad de metabolismo de las bacterias y de los protozoarios, cuando la opinión generalizada entre los biólogos es la igualdad absoluta, en este aspecto, de todas las células vegetales y animales.

Vayamos con el segundo epígrafe del problema general; se refiere a los medicamentos que no actúan sobre gérmenes extraños, sino sobre el propio organismo humano; los anestésicos, por ejemplo, y los modificadores del metabolismo.

Es incuestionable en lo concerniente a anestésicos, que éstos actúan de modo selectivo, como los antisépticos, y que esta selección radica de modo especial en los órganos que poseen lipoides, puesto que los nervios contienen este género de sustancias solubles, casi siempre, en el medicamento; También es innegable que los anestésicos en términos corrientes provocan acciones secundarias, y es prueba de ello el que cada día aparecen investigaciones acerca de nuevos anestésicos generales o locales desprovistos de tal o cual acción secundaria.

Esta es una razón para no poder concretar en qué estructuras químicas y en qué grupos funcionales aislados o coexistentes con otros radican las acciones secundarias. Cuando se admitía como tesis corriente que los anestésicos como la cocaína, poseen función ester benzoico, se logro sintetizar un número extraordinario de compuestos de función ester benzoico y de función ester metílico, como la eucaína B. Comparando estas acciones con la de la ecgonina, que a la función ester benzoico suma el carboxilo situado en átomo de carbono próximo, ya se hace patente un grupo funcional, el carboxilo, que ejerce una función disterapéutica, corroborada en otras sustancias de actividad farmacológica no anestésica. Pero en la actualidad, en que el número de medicamentos dotados de esa cualidad anestésica acrece los hidrocarburos gaseosos, el

narcileno y el ciclopropano, y entre los barbitúricos metilados en un átomo de nitrógeno, el evipan y sus congéneres, no hay posibilidad de establecer leyes generales de las que deducir dónde puede radicar la acción provocadora de las manifestaciones secundarias.

Si tratándose de compuestos de estructura relativamente sencilla se encuentra tal género de dificultades, ¿cómo ha de hallarse una razón clara en sustancias estructuralmente complicadas como la hidroquinina? En el reemplazo del radical sustituyente (metilo), en el OH, situado en 6, se va consiguiendo la exaltación de las cualidades antisépticas y regulando la especificidad sobre otros gérmenes de naturaleza bacteriana, el pneumococo, por ejemplo hasta lograr, sin menoscabo de la acción antiséptica, la aparición de una cualidad inexistente en los alcaloides de las cortezas de quina, la anestésica, que en ocasiones es 20 veces superior a la cocaína. ¿Será esta nueva cualidad la que podría considerarse secundaria para el organismo?

Sin salir del grupo alcaolideo de las quininas (quinuclídico y quinoleico, conjuntamente), se puede inferir dónde hallar la causa de graves trastornos motivados por el uso prolongado de ellos. Quizás, en cuanto a la sordera y al vértigo de Meunier, se pueda encontrar en la posibilidad del paso del rubano al rubatoxano, por ruptura del anillo quinuclídico y oxidación del grupo alcoholico secundario que enlaza la metoxiquinoleína con la quinuclidina, paso logrado principalmente por una fuerte acidez gástrica del enfermo; pero el resto de las acciones secundarias, ¿a qué grupo funcional o a qué cambio de estructura deben atribuirse?

Algunos más puntos vulnerables para basar una interpretación lógica se encuentran entre los modificadores del metabolismo. ¿Es posible hablar de acciones selectivas en los modificadores de la oxidación intraorgánica? Quizá sí, mas no en órganos, ni siquiera en células, sino en fermentos celulares.

CARRACIDO refirió un grupo de modificadores, de la oxidación, a la capacidad de suplir a los mecanismos oxidantes típicos, por la especial conducta de algunos de ellos, de combinarse fácilmente con una o varias de las sustancias que guardan la antitoxina, eliminándose por el riñón en forma de compuestos solubles. Es el ejemplo típico del ácido salicílico, más propiamente antiséptico o antibiótico que modificador de la oxidación, el cual se combina con la glicocola (ácido aminoacético) para engendrar el salicilúrico, análogo al hipúrico, que eliminan los animales herbívoros.

El resto de los modificadores de la oxidación no ofrece actividad imputable a su manera de eliminarse; su papel es de restauradores de una conducta biológica perdida por variadas circunstancias. El descubrimiento de las vitaminas ha restado importancia a este tipo de fármacos; casi todos, tómese como ejemplo la que se desee, forman un grupo capaz, si no el de activar oxígeno, de activar hidrógeno; son, en general, óxidorreductores; véase la C con su grupo dienol, las de estructura quinónica con su anillo y dos CO en *para* o el fermento amarillo de WARBURG, con su piridina apical, activadora en uno de sus enlaces eténicos, del hidrógeno que recibe.

Resulta así considerado el problema como suplencia por el medicamento de los fermentos óxidorreductores celulares o sanguíneos. ¿Dónde podrá inquirirse la acción secundaria? No es el asunto de la selectividad tan franco en un modificador del proceso metabólico, porque muchos fermentos celulares son albuminoides, y precisamente sobre albuminoides se fundamenta la estructura celular; al actuar sobre unos beneficiosamente, y ejerciendo esa actividad supletoria aludida, no actuará del propio modo sobre los demás, y de esa distinta acción, ayuntada al desequilibrio introducido en el seno de la célula por diferentes modos sobre sus componentes, resultan fenómenos inesperados, que son los calificados de secundarios y nocivos.

Sería juzgar con criterio excesivamente restringido el hecho de prescindir de las glándulas de secreción interna y no tomar en cuenta más que los fermentos. Si el desequilibrio endocrino se produce fácilmente, aun sólo por circunstancias externas, hay que pensar que la introducción de un tóxico en el organismo bien puede provocar esa distonía funcional. Un baño de agua fría produce aumento de la intensidad respiratoria y elevación de la presión sanguínea, y ésta, a su vez, es producida por incremento del tono vascular o por liberación de adrenalina por las cápsulas suprarrenales. Imagínese ahora de la perturbación que puede causar el aflujo de un medicamento no ya en una glándula, sino en todas las del organismo; por eso conceptuamos esencial estudiar la actividad de los medicamentos sobre las glándulas aisladamente y en conjunto, conforme al principio de las correlaciones funcionales.

\* \* \*

En la imposibilidad de estudiar una por una, todas las acciones secundarias que pueden determinar los medicamentos, vamos a referirnos a un tipo de trastorno de excepcional importancia, “la agranulocitosis”, por ser relativamente frecuente esta acción indeseada; dentro de este importante capítulo, sólo nos interesan, en esta ocasión, las agranulocitosis tóxicas -cuya frecuencia crece con la extensión de la quimioterapia y de la polivacunación-, estudiándolas someramente según su evolución; las más son bruscas, rápidamente regresivas y curables, las otras son insidiosas, progresivas y rebeldes o al menos, mucho más lentas en curar; sería interesante ver si esta distinción tiene una base biológica y si las formas efímeras son puramente periféricas y las agranulocitosis rebeldes corresponden a una alteración medular, sea por toxicosis o por inhibición refleja

El uso de la penicilina, yugulando más o menos radicalmente el peligro microbiano, nos permite apreciar la tendencia espontánea a la curación de muchas agranulocitosis; existen reparos a admitir que una agranulocitosis pueda curarse por sí misma, habiéndose discutido, a veces, sobre el efecto citopoyético de la penicilina.

En opinión muy generalizada las agranulocitosis tóxicas comprenden el 90 por 100 de los casos de esta enfermedad; las sustancias nocivas que las provocan son de distinta naturaleza, pero en su mayor parte son debidas a productos químicos, tales como los arsenicales orgánicos, el piramidón, las sales de oro, las sulfamidas, los barbitúricos, etc., observándose variaciones considerables de las dosis responsables y en su ritmo de administración, lo que demuestra que al lado de agranulocitosis francamente tóxicas, las hay que dependen, en parte importante, de susceptibilidad individual, a veces extrema y siempre inesperada; así se ven enfermos que reaccionan bruscamente, allí en donde otros no presentan el menor incidente, o donde ellos mismos no presentaron con anterioridad la menor alteración. Por el contrario, una administración prolongada tiene siempre el peligro de la acumulación en el organismo de la sustancia nociva, dotada de un tropismo particular para los tejidos homopoyéticos, y especialmente de la médula ósea; la lenta eliminación urinaria la favorece. El producto es electivamente metabolizado, en las zonas activas de estos tejidos; es decir, en las células jóvenes, cuyos procesos de óxidoreducción son los más vivos y proporcionales a su contenido en proteínas ácidas: frena el metabolismo bloqueando ciertas reacciones enzimáticas, retarda o detiene su maduración, produciéndose la agranulocitosis si el veneno ha interesado electivamente la línea granuloso. Este mecanismo lesional explica la eficacia del B. A. L. en las agranulocitosis producidas por metales pesados y el arsénico; el B.



A. L., por su azufre, actúa desplazando estos elementos de sus combinaciones protoplasmáticas y favoreciendo su eliminación.

Es difícil decir si este mecanismo explica todas las agranulocitosis tóxicas; lo que sabemos demuestra la conducta frecuentemente insidiosa y progresiva de la enfermedad, cuyos comienzos sólo se descubren por exámenes hemáticos repetidos, pues se desconocen siempre los primeros síntomas medulares. Igualmente conocemos la diversidad en la evolución, según el grado de acumulación del tóxico y su duración. La persistencia del tóxico en el organismo explica la existencia de agranulocitosis que no llegan a repararse y que pueden completarse secundariamente con una alteración de otras líneas de la medula ósea.

Este mecanismo central de toxicosis medular, poco discutible en las agranulocitosis producidas por el uso de sustancias de agresividad reconocida, es generalmente completado por un factor individual de sensibilización o de intolerancia; en numerosas observaciones, este factor reaccional es él solo el causante de la agranulocitosis.

Efectivamente, ciertas agranulocitosis se explican mal por el mecanismo de la mielotoxicosis; citemos al efecto algunas observaciones de distintos autores: un enfermo, después de una cura sulfamídica banal, adquiere una agranulocitosis por una nueva administración de una dosis única de 6 gramos (TZANCK). Otro, curado de una agranulocitosis al piramidón, ve descender sus leucocitos por bajo de 1.000 por centímetro cúbico, con neutropenia de 9 por 100 en menos de veinte horas, después de una toma de 0,75 gramos del mismo producto (BROCHNER y MORTENSEN). En otro sensibilizado al piramidón, los polinucleares bajan al 1 por 100 a la media hora de una toma de 0,25, gramos del medicamento, (VON BAEYER). En estas observaciones, la agranulocitosis aparece indiscutiblemente como una reacción alérgica.

Un enfermo afecto de agranulocitosis, producida por una sustancia cuya medulotoxicidad es conocida, puede tolerar sin alteración otro producto también nocivo, que debería, agravar su estado si el trastorno fue puramente tóxico. Esta observación justifica los brillantes resultados obtenidos a veces por las sulfamidas en las agranulocitosis de la quimioterapia. Claro está que las cosas no ocurren siempre de esta manera, porque la suma de efectos tóxicos es siempre de temer y porque existen también fenómenos de polisensibilización.

La rápida reparación espontánea de mucha agranulocitosis cuando se encuentra aún en el organismo el producto responsable, tampoco es un argumento en favor de la teoría tóxica.

Las agranulocitosis reaccionales pueden ser producidas por los reactógenos más diversos; hay, desde luego, la "lista negra" de derivados químicos, que dan en ciertas condiciones agranulocitosis tóxicas, y que son especialmente hematotropos; pero una administración de cantidades mínimas, y de manera muy intermitente, puede ser suficiente para sensibilizar a una persona más receptiva que otra. El predominio femenino de esta afección no puede deberse a otra cosa más que al abuso periódico de antineurálgicos conteniendo piramidón, antipirina y barbitúricos.

No es ilógico suponer que muchas sustancias insospechadas juegan ocasionalmente el mismo oficio de reactógenos, sea por intolerancia, sea secundariamente después de sensibilización específica o no. Las proteínas, las toxinas microbianas, los alimentos, pueden ser su origen, como lo son de ciertas asma alérgicas, eczemas o ictericias. Estas agranulocitosis reaccionales son, sin duda, las más dramáticas, las más puras y

paradójicamente las más breves, a menos de una permanencia o de una reiteración del reactógeno<sup>2</sup>.

La patogenia de las agranulocitosis medicamentosas es aún mal conocida. Entre los procesos fisiopatológicos susceptibles de explicar estos accidentes, se puede examinar una sensibilización anafiláctica, una deficiencia del tejido retículoendotelial, una avitaminosis, especialmente la carencia del factor C. Para aportar alguna luz sobre este capítulo, M. VAUTHEY (VICHY) ha ensayado sobre algunas cobayas puestas en régimen de avitaminosis C; al cabo de veinte días de régimen de carencia, el número de leucocitos era muy variable, pero frecuentemente aumentado, con ligera tendencia a disminución de polinucleares; la inyección de 0,45 gramos de piramidón por kilogramo provoca en tres cobayas una reacción agranulocitaria neta, temporal, con retorno a la normal en una semana. Para bloquear el sistema retículoendotelial, inyecta a varios conejos de tres kilogramos una solución de cobre electrocoloidal isotónica conteniendo 0,20 miligramos por centímetro cúbico a la dosis de cinco centímetros cúbicos; estas inyecciones no tienen ninguna acción sobre la fórmula hemoleucocitaria; la administración de piramidón (0,45 gramos por kilogramo), tres días después, no ha determinado disminución alguna de granulocitosis.

Los ensayos precedentes de M. VAUTHEY demuestran la importancia del terreno en la aparición de síndromes agranulocitarios medicamentosos; ello es confirmado por la acción terapéutica del ácido ascórbico en estas afecciones<sup>3</sup>.

\* \* \*

En el estudio de las acciones secundarias de algunos medicamentos, es decir, de aquellos en los cuales tales acciones tienen mayor importancia, sin duda alguna, ocupan un lugar preponderante los medicamentos que se agrupan genéricamente bajo la denominación de arsenicales antilúéticos.

Ello justifica que nos ocupemos de éstos en particular. Hasta el presente creemos que la medicación arsenical continúa siendo la más activa y la más eficaz de todas las conocidas en el tratamiento de la sífilis. Ella es también la que, contrapartida, ofrece mayor cantidad de accidentes posibles y mayor gravedad de los mismos.

La importancia del conocimiento de estos accidentes es obvia; puede decirse que este tema continúa interesando, a pesar de que ya llevamos casi medio siglo de era salvarsánica. No obstante, en muchos aspectos se mantiene la diversidad de opiniones respecto a la interpretación patogénica de ciertos accidentes, y, asimismo, en cuanto a la concurrencia de algunos factores que pueden influir en la tolerancia de esta medicación; para mayor claridad en la exposición de las acciones secundarias de la medicación arsenobenzólica, seguiremos al profesor HURRIEZ en su magnífico trabajo "Les accidents des medications chimiques et antibiotiques"<sup>4</sup>.

Quimioterapia bien tolerada en un sujeto sin taras viscerales: Decidido desde el descubrimiento de EHRlich allá por el año 1910, el empleo del arsénico en el tratamiento de la sífilis, se ha estudiado el proceso de este tóxico en el organismo; en un enfermo sin taras viscerales, el arsénico se hace activo e inofensivo por la intervención

---

<sup>2</sup> *Agranulocytose reactionnelle cryptogenetique*, par C. Albahary. La Presse Médicale, 15 Mars 1950

<sup>3</sup> Contribution à l'étude des agranulocytoses médicamenteuses. Essais de reproduction expérimentale. Blocage reticulo-endothelial, carence C (Le Journal de Médecine de Lyon, 20 Mars 1950)

<sup>4</sup> Actualités pharmacologiques, publiés sous la direction de René Hazzard, "deuxième série"

de la función fijatriz del sistema retículoendotelial, diseminado por todos los tejidos, pero cuyo segmento hepático representa el elemento mayor.

Contrariamente a la creencia largo tiempo admitida, de la eliminación en algunas horas de los arsenobenzoles, la medida sistemática de la arseniemia ha podido demostrar la saturación latente y duradera del organismo tratado con dicha terapéutica; parece, dice HURRIEZ, lógico admitir que la conservación de la arseniemia es debida al sistema retículoendotelial, que juega el papel de regulador del medio interior.

Accidentes inmediatos: En ciertos casos, la primera inyección va seguida de un aumento de temperatura que, a juicio, de GUIDOX, constituye una reacción de adaptación de ciertos organismos y traduce la sorpresa de su S. R. E.; no, habiéndose fijado los primeros miligramos del medicamento, se produce una agresión del sistema neurovegetativo, que se traduce en un desarreglo de corta duración del centro de la regulación térmica; estos incidentes térmicos se observan con frecuencia en enfermos que reciben las inyecciones arsenobenzólicas después de una comida, representando este hecho una sobrecarga digestiva de su sistema retículo endotelial hepático.

Accidentes mediatos: La explicación de los accidentes retardados ha sido hasta hace poco tiempo atribuida a un biotropismo indirecto, por la exaltación de los saprofitos hechos patógenos. No cree HURRIEZ que este accidente sea de naturaleza infecciosa, por varias razones, entre ellas, que la contagiosidad no ha sido demostrada: casos de erupción precoces producidas en cada nuevo tratamiento, eritemas de sulfamidas con la especialidad química de tales sulfamidas, etc.

En lo concerniente al metabolismo del medicamento, GUIDOX ha referido en su tesis *Role du système reticulo-endotelial dans le mode d'action des chimotherapies*<sup>5</sup> el caso de un enfermo con eritema de la arsenoterapia, en el que la arseniemia era anormalmente fuerte en los primeros días del tratamiento era debida al defecto de fijación del arsénico por el S. R. E., pudiendo decirse que cuando el eritema aparece ha pasado la crisis; el aumento de la capacidad funcional del S.R.E. cutáneo ha retirado de la circulación del arsénico, que no podrá lesionar otros sectores. En los días que anteceden al eritema, en los que la arseniemia es elevada, es cuando hay peligro, porque no se sabe cuál será el sector adonde actuará la sobrecarga arsenical; si es el sistema nervioso, sería una apología serosa; si es el hígado, ictericia...

En cuanto al terreno de los enfermos, que presentan eritemas precoces de la arsenoterapia, las investigaciones de HURRIEZ permiten afirmar la realidad de un defecto del funcionamiento hepático, demostrado por urobilinuria, muy ligera hiperglicemia provocada, hipocoles terinemia franca y constante y disminución de la relación N ureico N total en la sangre, dato que FIESSINGER da como uno de los mejores test de la función hepática.

Entre los accidentes tardíos de las quimioterapias, y más especialmente de la arsenoterapia, se ha discutido mucho el punto de vista patogénico, bien se trate de eritrodermias, ictericias, nefritis o agranulocitosis postquimioterápicas, sosteniéndose por unas que son fenómenos tóxicos, por otros, los más numerosos, reacciones de intolerancia, y por otros, manifestaciones biotrópicas.

Supongamos que un enfermo ha recibido dosis importantes de medicamento en una cura arsenical; este tóxico es fijado por las células del S. R. E., y si la capacidad de éste es muy desarrollada, soportará fácilmente las dosis curativas. Pero la capacidad del S. R. E. puede estar reducida por distintas circunstancias constitucionales, fisiológicas, o

---

<sup>5</sup> Thèse Lille, 1944

adquirida esta debilitación por una intoxicación o una infección anterior, apreciándose en estos enfermos, como antes hemos dicho, y casi constantemente, insuficiencia de las funciones hepáticas, con ictericia, urobilinuria, etc., demostrando con ello el papel capital del hígado en la producción de las complicaciones de las quimioterapias. Es, por tanto, del mayor interés la exploración más cuidadosa de las principales funciones hepáticas; entre las pruebas de laboratorio, la que se considera como del más grande valor diagnóstico, tenemos la reacción de HANGER a la cefalinacolesterol, basada en la propiedad de ciertos sueros, de clarificar una suspensión de cefalinacolesterol; recomendamos la práctica de esta reacción, teniendo en cuenta las modificaciones propuestas por H. CASTRO y J. LINAZSORO<sup>6</sup>, empleando emulsión de cefalinacolesterol, preparada según FRISCH y QUILLIGAN; dicha técnica aumenta la sensibilidad de la reacción, y su lectura puede hacerse más rápidamente (treinta minutos).

Esta reacción de HANGER es usada en América con preferencia a las demás pruebas de floculación de diagnóstico de las enfermedades hepáticas, y es pedida obligatoriamente por el profesor HURRIEZ en su servicio de la Facultad de Medicina de Lille, antes de decidir una quimioterapia; este distinguido profesor y sus colaboradores, DESIRMONT y A. ARQUEMBOURG, después de haber ensayado esta reacción en 500 enfermos, han podido confirmar las siguientes conclusiones de su publicación, *La cefalin-test de Hanger dans la syphilis et la prevention des accidents des chimiotherapies*<sup>7</sup>

a) La reacción de HANGER es mucho más frecuentemente positiva en los sífilíticos que en los otros enfermos. b) Este porcentaje es casi dos veces más elevado en la sífilis reciente que en la sífilis tardía. c) La positividad de la reacción de HANGER podrá parecer por estos hechos paralela a la frecuencia de la positividad de las reacciones serológicas de la sífilis, pero ello no es más que una apariencia, pues hemos comprobado en un lote muy homogéneo de 20 jóvenes reconocidos indemnes a las enfermedades venéreas, con la anormal frecuencia (70 por 100) de la positividad de la cefalina-test. d) En donde el interés de la reacción de HANGER nos ha parecido mayor es en la previsión de los accidentes de las quimioterapias. Verdad que tenemos registrados algunos accidentes en sujetos sífilíticos o no, cuyo cefalina-test era negativa, pero es indiscutible que aquellos de reacción de HANGER son los que han presentado electivamente incidentes quimioterápicos, sobre todo en la sífilis. Este es un nuevo argumento a favor de nuestra concepción de la gran importancia de la insuficiencia hepática en la producción de estos accidentes, opinión confirmada por trabajos americanos, belgas y publicaciones francesas de VARAY y COSTIL, de CAROLI, de BRICAIRE, que atribuyen a la reacción de HANGER un gran valor diagnóstico y pronóstico, para apreciar el funcionamiento del hígado.

Ante una reacción positiva de tres o cuatro cruces, HURRIEZ no emplea ni el arsénico ni las sulfamidas, recurriendo en sustitución a una terapéutica penicilinada y de cualquier forma la positividad de la cefalina-test le obliga a una vigilancia de la táctica terapéutica.

En lo que se refiere al tóxico, debe ser precisado en los servicios de laboratorio y de enseñanza por la determinación del metabolismo del medicamento. Por clasificaciones sistemáticas ha sido posible en el curso de un tratamiento sulfamidoterápico, y debe ser

---

<sup>6</sup> *Modificación de la reacción de Hanger*, por H. Castro y J.M. Linazasoro. *Revista Clínica Española*, 15 abril 1949

<sup>7</sup> Hurriez, Desirmont et Aquembourg: Soc. Franc. De dermatosyphilografie. Juin 1948

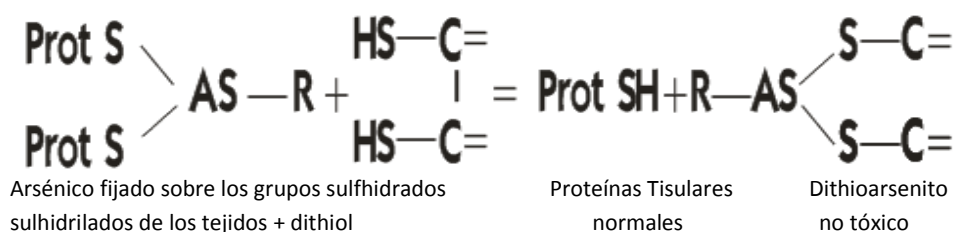
posible en las demás quimioterapias, descubrir las concentraciones sanguíneas anormales anunciadoras del peligro quimioterápico, preludio de accidentes que obligan al empleo de antidotos.

Para precisar el estado del sistema neurovegetativo se atribuye un gran valor a la tasa de la eosinofilia sanguínea, que es el verdadero reflejo hematológico de la parálisis del simpático.

El hemograma es también un elemento esencial para apreciar la sobreinfección por la importancia de la leucocitosis y del porcentaje de polinucleares. En un pequeño número de casos, el hemocultivo permite afirmar la generalización de la infección, pudiendo aislarse el germen causante de ella.

Tratando de las acciones secundarias de los arsenicales, es obligado referirse al Bal 2-3 dimercaptopropanol, antidoto el más importante en la neutralización de los efectos nocivos de la metaloterapia; su descubrimiento se debe a THOMSOM y STOKEN, con ocasión del estudio hecho por encargo del Estado inglés de un producto que protegiese a sus tropas de la acción de los gases vexicantes, arma de gran nocividad empleada en la guerra de 1914-1918.

HOPKINS y DIXON demostraron que los compuestos bisulfidrilados, como el Bal, tenían una afinidad para el arsénico superior a los grupos sulfidrilados de los tejidos, que formaban tioarsenitos con las proteínas; la adición, de un ditiol a esta combinación produce un ditioarsenito no tóxico conforme a la siguiente reacción:



Los primeros ensayos en animales, practicados en un grupo patrón y otro de experimentación, aplicándoles sobre la piel dosis letales de Levisita, fueron concluyentes; el grupo patrón moría al no ser tratada con Bal, mientras que el de experimentación, con tratamiento con Bal, sobrevivía en su totalidad.

La primera aplicación humana se hizo sobre cuatro voluntarios a los que se les contaminó la piel con levisita; las quemaduras producidas con este vexicante tratadas con Bal, curaron rápidamente, no observándose la menor prueba de vexicación.

Conocida la acción del Bal, se trató de usarle como desintoxicante de diferentes preparados arsenicales, demostrando STOCKEN, THOMSOM y WHITAKER que el Bal es capaz de neutralizar el efecto tóxico del arsenóxido o neosalvarsán administrados en dosis letales a ratas en cantidad de tres equivalentes de Bal por cada uno de arsenóxido y seis por cada uno de salvarsán, lo que hizo pensar a PETERS y STOCKEN que los compuestos formados por unión de una molécula de arxenóxido con una de Bal, serían menos tóxicos para el organismo, sin perder su acción espirilicida comprobándose experimentalmente que la toxicidad de este compuesto es aproximadamente cinco veces menor que el arsenóxido solo; siendo, en cambio, más tóxica en pruebas hechas *in vitro* sobre ciertos ciliados.

Inyecciones intramusculares de Bal a razón de tres miligramos por kilogramo, por inyección, cada cuatro horas, los dos primeros días; cada seis horas, el tercer día, y cada doce horas, durante algunos días, han curado en Inglaterra y en América un 80 por 100 de accidentes precoces y un 61 por 100 de accidentes tardíos.

Su acción es brillante en el tratamiento de la apoplejía serosa postarsenobenzólica y en las estomatitis bismúticas; pero estos resultados no son tan felices en la eritradermia agranulocitosis y hepatitis arsenobenzólica y áurica (*Action du Bal dans les accidents de l'arsen et de la crysotherapie*: HURNER, MERVILLE, TAQUETK et STEENHOWERCB<sup>8</sup>).

En efecto, el Bal no actúa más que sobre el tóxico, y deja a los órganos tarados la misión de liquidar la infección, lo que quiere decir que la acción antidótica del Bal precisa a veces completarse, sobre todo, en casos de agranulocitosis, por la acción de las sulfamidas o de la penicilina.

Además, debe tenerse en cuenta la posibilidad de incidentes originados por la toxicidad propia del Bal en un organismo poco capaz de destoxificarse.

Los accidentes secundarios del Bal parecen ser de carácter transitorio, y no de gran importancia; como antídoto de estos accidentes cuando llegan a adquirir cierta intensidad, recomiendan SULZBERGER y BAER el empleo de barbitúricos.

Es, sin duda, por este motivo por el que se ha pensado recurrir a un "destoxicante" más inofensivo, por lo que se ha propuesto recientemente el empleo del thiomalato de sodio (3606 R. P.) = COONa—CR . SH - CH<sub>2</sub> - COONa, que es poco tóxico y muy soluble en el agua, cuya fórmula es próxima a la del Bal, pero con un solo grupo SH.<sup>9</sup>

Según MEIDINGER, el thiomalato es útil tanto en el tratamiento preventivo como en el curativo de la intoxicación al novarsenobenzol y al mercurio. THIERS y PELLERAT señalan haber obtenido buenos resultados utilizando el thiomalato en los accidentes metaloterapéuticos, habiendo conseguido ventajas asociando el thiomalato al neoarsenobenzol en el tratamiento de la sífilis. STOCKEN, THOMSOM y WHITAKER juzgan más eficaz el Bal en las intoxicaciones por marfasen y arsenobenzoles.

Parece sorprendente, sin embargo, a primera vista, que un monothiol como el thiomalato de sodio presente una eficacia superior al más eficaz de los dithioles conocidos; se sabe que ciertos monothioles, como el glutathión, la cistina y ciertos derivados vecinos al thiomalato, como el thioglicolato (WALKER), juegan cierta actividad en las intoxicaciones arsenicales; pero para una actividad igual es preciso utilizar dosis más elevadas de monothioles que de dithioles; siendo el thiomalato de sodio menos tóxico que el Bal, no es imposible que a la dosis empleada por MEIDINGER (un gramo por kilogramo) pueda ser ventajosamente utilizado. Para aclarar esta cuestión, M. JEAN DELGA ha experimentado este cuerpo en las intoxicaciones producidas por la levisita y por el arsenito de sodio, deduciendo después de minuciosos ensayos biológicos que el thiomalato de sodio tiene una cierta acción antilevisita, pero su poder protector es netamente inferior al del Bal. En cuanto a la intoxicación por el arsenito sódico, DELGA demuestra que el tratamiento con thiomalato de sodio no disminuye la toxicidad del arsenito de sodio, sino que la aumenta; parece -dice DELGA - que se produce una verdadera sinergia tóxica.

M. R. DEGOS ET LORTAL-JACOB, etc... han ensayado comparativamente los efectos del thiomalato de sodio, penicilina y Bal en la eliminación de arsénico en un arsenicismo crónico, llevando las curvas de arseniuria en enfermos con impregnación muy importante de arsénico. La penicilina (1.200.000 unidades en tres días) ha

---

<sup>8</sup> *La Presse Médicale*, 1948, págs. 360-361

<sup>9</sup> Sur l'áction du thiomalate de sodium dans les intoxications par certains arsenicaux, par M. Jean Delga. Memoire présenté à l'Académie de Pharmacie, seance du 17 decembre 1949, publié par Annales Pharmaceutiques Francaises, Mars 1950.

aumentado ocho veces la tasa de la arseniuria. Esta acción de la penicilina permite explicar su importancia terapéutica en ciertas manifestaciones de la intoxicación arsenical, sin pensar en su naturaleza infecciosa, explicando igualmente la mejor tolerancia de los tratamientos arsenicales y bismúticos cuando se asocian a la penicilina y justifica el punto de vista de los citados profesores de una menor actividad del bismuto (y puede que del arsénico) cuando se administran al mismo tiempo que la penicilina. El thiomalato no ha determinado más que un débil aumento de la arseniuria. El Bal ha provocado una eliminación comparable a la de la penicilina.<sup>10</sup>

Conocida la frecuencia y, a veces, la gravedad de los accidentes secundarios de la quimioterapia de la sífilis, se hace preciso recurrir al empleo de medicamentos que eviten o, por lo menos, limiten estas acciones indeseadas. A este respecto, el profesor HURRIEZ emplea casi constantemente desde 1945, previamente a toda arsenoterapia, la asociación extracto hepático más vitamina C, y dice haber registrado muchos menos accidentes. Parece interesante también el empleo de dos a tres inyecciones de cianuro de mercurio.

Producido el accidente que revela una tara hepática, se han usado distintos medios curativos, entre ellos, la caseína, la cisteína y la metionina, que PETERS y sus colaboradores ensayaron en una serie de 150 pacientes con ictericia arsenobenzólica, dividiéndolos en tres grupos, a los que administraron, respectivamente, los tres medicamentos antes citados, observándose una mayor rapidez en el retorno a la normalidad en los que recibieron cisteína o metionina.

Nos referiremos brevemente a la metionina  $\text{CH}_3\text{S CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}(\text{NH}_2) \text{COOH}$  ácido  $\alpha$ -amino,  $\gamma$ -metiltiol butírico, porque en los momentos actuales parece ser el medicamento de elección frente a los accidentes hepáticos de la arsenoterapia; la metionina, aislada en 1923 por MULLER en la hidrólisis ácida de algunas proteínas como la ovoalbúmina y la caseína, fue sintetizada por BARGER y COYNE.

La metionina disminuye el efecto tóxico de los arsenicales antisifilíticos, si bien rebaja, al mismo tiempo, su acción antisifilítica; preserva al organismo contra las lesiones hepáticas producidas por medicaciones arsenobenzólicas, sulfamidas, etc., y en hepatitis graves producidas por arsefamida se ha usado con favorables resultados; en cambio, los aminoácidos no azufrados no confieren protección alguna sobre la célula hepática.

HURRIEZ refiere en su citado trabajo los éxitos obtenidos en una ictericia salvársica gracias a la metionina (que pudo adquirir difícilmente en los Estados Unidos), empleándola tardíamente y a la dosis modesta de 1,50 gramos por día; estas dosis, que BEATTIE y MARSHALL preconizan a título preventivo, son corrientemente administradas cada tres horas en América, en donde curas de 50 a 70 gramos han permitido mejorar en algunos días y curar en algunas semanas ictericias graves al estado de coma.

La administración de la metionina puede ser reforzada con el régimen hipeprotídico de Paleck, una y otro contraindicados en casos de uremia; la tolerancia y la eficacia de la metionina pueden aumentarse con un régimen hiperglucídico.

La glucosa es, en efecto, el tipo de medicación auxiliar del terreno desfalleciente, conviniendo lo mismo por administración bucal como bajo la forma de suero hipertónico, cuando es posible inyectar en las venas, en las insuficiencias hepáticas de estos enfermos, en las retenciones hídricas de la nefritis, eritrodermias, etc.

---

<sup>10</sup> La Presse Médicales, 17 junio 1950

La estimulación de las funciones hepáticas puede, en fin, ser obtenida por dos medicaciones clásicas: la opoterapia en dosis fuertes y la vitamina C. En efecto, se ha comprobado una disminución de la tasa de esta vitamina al curso de diversas curas quimioterápicas y la eliminación de indicios de ácido ascórbico en las orinas de enfermos con eritemas del noveno día. Parece deducirse que con la arsenoterapia hay una mayor demanda a las reservas de ácido ascórbico en el organismo y que cuando estas reservas se agotan se presentan los síntomas de intolerancia. Las experiencias practicadas en perros con inyecciones de neoarsenobenzol, mafarsamina y clorarsina demuestran, en el caso del neo, la respuesta del organismo a la introducción de un medicamento tan enérgico con la rápida movilización de sus defensoras. Posiblemente tenga intervención en este resultado la descarga de las suprarrenales con la puesta en movimiento de la vitamina C allí almacenada y también el sistema retículoendotelial es probable que intervenga en la movilización de sus reservas, siendo quizá una de ellas la vitamina C, que, con su influencia en los procesos de óxidorreducción, intenta convertir al neo en otro compuesto menos tóxico; el desgaste de la vitamina C en la prueba del neo es evidente; en el caso del arsenóxido, por ser un cuerpo ya perfectamente oxidado, no obliga al organismo para su defensa a una tan intensa movilización de la vitamina C, como en el caso anterior, pero sí se comprueba su paulatina destrucción posterior; con la clorarsina no hay ni aumento ni disminución sensibles de la vitamina C, produciéndose la experiencia como si al animal no se le hubiera inyectado nada, como si no necesitase defenderse.<sup>11</sup> Es muy importante dar dosis altas de ácido ascórbico, administrado en inyecciones subcutáneas o intramusculares.

Ya EHRlich había demostrado que el mejor medio de disminuir la toxicidad de los arsenicales era su reducción química, y de la propiedad óxidorreductora del ácido ascórbico se deduce el acrecentamiento de su tolerancia, sin reducir su actividad, demostrándose clínicamente que a esa mayor tolerancia se acompaña una elevación del valor medio de la arseniemia.

La observación de que la hipovitaminosis C lleva consigo la baja de la adrenalina y, al contrario, aumenta con inyección de ácido ascórbico explica la influencia beneficiosa de la adrenalina en la eritrodermia arsenical. Este es el fin al que tienden también los modernos antihistamínicos de síntesis; pero su empleo exige prudencia entre tales enfermos, que no los toleran frecuentemente, y porque muchas veces agravan las infecciones, tan corrientes en los accidentes postquimioterápicos.

Como puede verse, en gran parte de los accidentes tardíos de las quimioterapias desempeña un papel importante la infección, de la que hemos hablado incidentalmente con anterioridad; esta importancia de la infección explica los grandes éxitos de la sulfamidoterapia y penicilinoterapia, terapéutica que precisa de unas defensas naturales no excesivamente lesionadas para poderlas secundar en su acción.

GUIDOUX, en la tesis citada anteriormente, ha sabido apreciar el justo valor de la infección en estas complicaciones quimioterápicas. GUIDOUX dice: "A favor de una debilitación de las defensas del organismo, los agentes patógenos pueden multiplicarse, invadiendo la economía y agravando la intoxicación, añadiendo a la sobrecarga tóxica lo que PITTALUGA llamaba *el bloqueo microbiano*."

"Repartiendo sus fuerzas entre el tóxico y el microbio, el organismo no logra desembarazarse rápidamente ni del uno ni del otro."

---

<sup>11</sup> Trazos, año 1948, 6



"La lucha será larga y severa, sobre todo, si la quimioterapia responsable no ha sido interrumpida desde que se apreciaron los primeros síntomas de intolerancia. La victoria no puede lograrse hasta la desaparición progresiva del tóxico y regeneración parcial del S. R. E."

Se comprende en estas condiciones la actividad favorable en unos casos y el fracaso en otros de las terapéuticas antiinfecciosas propuestas.

HURRIEZ refiere éxitos curativos de ictericias graves arsenobenzólicas con el empleo de metionina "desintoxicante" y penicilina o sulfamidas; agranulocitosis, con el empleo del Bal y penicilina, y eritrodermias producidas por sulfamidas, curadas con la misma medicación.

Por estos tratamientos de desintoxicante, ácido ascórbico, metionina y sulfamidas o penicilina, se ha llegado a curaciones que no se alcanzaban en otros tiempos o tardaban mucho en producirse.

Hemos visto, en rápida ojeada, algo que pudiéramos llamar el contrafilo de algunos medicamentos, esto es, sus acciones secundarias, ciertamente desagradables, y en ocasiones, peligrosas o mortales. Sin embargo, sería injusto no consignar que esta contrapartida no puede en modo alguno oscurecer el brillante alcance de estas medicaciones, excepcionalmente activas y eficaces, que decididamente han contribuido no sólo a hacer la vida más larga, sino también más feliz.

Son estas medicaciones que durante muchos lustros, cualesquiera que sean los progresos de la ciencia, tendrán que mantenerse en pie; y esto es lo que cuenta en el progreso humano: lo que a la larga se mantiene en pie.

Entre tanto, van cayendo uno y otro día, hoy y mañana, modos y modas terapéuticas que, unas veces por ilusión y otras por poseer realmente algún valor, se emplearon a falta de algo mejor; lo que en definitiva se mantiene en pie y lo que más o menos pronto cae es, como toda obra humana, hojarasca y fruto, mezcla de la esencia y de la escoria. También es así la obra de la Naturaleza, y esto hace penosa la tarea del investigador, porque para descubrir la pepita de oro entre la arena hay que mirar, hay que cribar, hay que luchar. La investigación, animada de estos alientos, sigue este camino. En él deberán encontrarse muchas veces, y darse la mano, el biólogo, el médico, el farmacéutico, el farmacólogo y, en fin, cuantos puedan traer un punto de vista nuevo para iluminar un horizonte que cada día se hace más prometedor, ya que los avances conseguidos por la quimioterapia actual no son más que un magnífico prelude de más brillantes victorias sobre la enfermedad.