



ANALES DE MEDICINA Y CIRUGIA

PUBLICADOS BAJO LA DIRECCION DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

AÑO LII - II EPOCA

JULIO-SEPTIEMBRE 1976

VOL. LVI - NUM. 245

GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA

**Combate los fenómenos de hipersensibilidad
en todos los niveles orgánicos**

Presentación y fórmula: Frasco con 500 mg de globulina gamma
con alto poder histaminopéxico

(Véase más información frente a pág. 205)

P. V. P. 731,20 ptas.



TILITRATE

EFICACIA ANALGESICA
A LA MEDIDA
DEL DOLOR

FORMULA: Clorhidrato de Tildine

INDICACIONES: Gracias a su potente acción analgésica, TILITRATE, está indicado para el tratamiento de los dolores intensos de cualquier etiología y localización.

CONTRAINDICACIONES: Niños menores de un año. Aún cuando en experiencias efectuadas en animales se demostró la ausencia de efectos teratogénicos, es preferible no administrar el fármaco a mujeres en estado de gestación.

EFFECTOS SECUNDARIOS: Por tratarse de un analgésico potente, puede provocar la aparición de mareos, vómitos o náuseas. Se impide su presentación evitando la fatiga corporal y acostándose en el momento en que se observa su aparición.

PRECAUCIONES: Debe administrarse con precaución en enfermos nefrolitiasicos con insuficiencia renal o hepática. Los pacientes en tratamiento, no deben conducir automóviles ni manejar máquinas peligrosas así como tampoco ingerir bebidas alcohólicas.

POSOLOGIA-PRESENTACION-PRECIO:

SOLUCION:

20 gotas 3 o 4 veces al día, mantenidas en la boca, sin diluir, el mayor tiempo posible o incorporándolas a un terrón de azúcar. En niños se recomienda la dosis de 1 gota por año de edad, sin sobrepasar en los 11 a 14 años la dosis de 10 gotas, 3 ó 4 veces al día.

Frasco con 10 ml. P. V. P. 197,40 pts.

SUPOSITORIOS:

Un supositorio 4 veces al día.
Caja con 10 supositorios. P. V. P. 155,10 pts.

Las dosis iniciales pueden aumentarse hasta el doble en casos de dolores muy intensos.

INYECTABLES:

Según la intensidad del dolor 1-2 inyectables (1-2 ml.), 4 veces al día, por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa lenta.
Caja con 10 inyectables. P. V. P. 128,60 pts.

 **LABORATORIO
SUBSTANCIA**

100% - NO - VANOSO - MEXICO - MAN - DE - INGENIEROS

Texte-pul 2017

ANALES DE MEDICINA Y CIRUGIA

PUBLICADOS BAJO LA DIRECCION DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE BARCELONA

Año LII - II Epoca

JULIO - SEPTIEMBRE 1976

Vol. LVI - Núm. 245

DEPOSITO LEGAL B. 1842 - 1959

PUBLICACION TRIMESTRAL

Director:

Prof. Dr. Pedro Domingo
Presidente de la Real Academia

Consejo de Redacción:

Dr. J. Aisina 'Bofill
Prof. R. Arandes
Prof. A. Azoy
Prof. M. Badell Suriol
Prof. A. Balcells Gorina
Prof. A. Ballabriga
Prof. J. L. Ballibrea
Prof. J. J. Barcia Goyanes
Prof. Joaquín Barraquer
Prof. L. Barraquer Bordas
Prof. M. Bartolomé Rodríguez
Dr. M. Broggi Vallés
Prof. F. Buscarons Ubeda
Prof. José Cabré
Dr. A. Caralps Massó
Dr. A. Cardoner
Dr. J. Carol
Dr. M. Carreras Roca
Dr. A. Carreras Verdagué
Prof. J. Casanovas
Prof. R. Castillo Cofío
Prof. Felipe Cid
Prof. V. Cónil Serra
Dr. J. Cornudella
Prof. A. Cortés Uadó
Prof. M. Cruz Hernández
Prof. E. Cuenca
Prof. F. de Dulanto
Prof. S. Erill

Prof. A. Fernández Cruz
Prof. Amadeo Foz
Dr. A. Gallart Esquerdo
Prof. Jaime Gállego
Prof. F. García Valdecasas
Prof. J. Gibert Queraltó
Prof. J. M.ª Gil Vernet
Prof. S. Gil Vernet
Dr. A. Gómez
Prof. F. González Fusté
Prof. J. González Merlo
Dr. J. Gras Riera
Prof. Teófilo Hernando
Dr. J. Isamat
Prof. F. Jané Carrencá
Prof. J. Jiménez Vargas
Dr. F. Josa
Prof. J. Laporte
Dr. F. Martorell
Prof. J. M.ª Mascaró Ballester
Dr. J. Mercadal Peyrí
Prof. L. Miravittles
Prof. J. Obiols Vié
Dr. B. Oliver Suñé
Prof. C. Pera Blanco Morales
Dr. J. Pi Figueras
Prof. G. Piédrola
Prof. J. Piñol Aguadé
Prof. P. Piulachs

Prof. F. Puchal
Dr. P. Puig Musec
Dr. J. Puig Sureda
Prof. A. Puigvert
Prof. A. Pumarola Busquets
Prof. F.-E. Raurich
Prof. D. Ribas Mujai
Prof. M. Ribas Mundó
Dr. A. Rocha
Dr. B. Rodríguez Arias
Prof. A. Rodríguez Torres
Prof. C. Rozman
Prof. D. Ruano Gil
Dr. J. Salarich
Prof. M. Sales
Prof. J. A. Salvá Miquel
Dr. V. Salleras
Prof. G. Sánchez Maidonado
Prof. R. Sarró
Dr. J. Sécuit
Prof. M. Soriano
Dr. A. Subirana
Prof. M. Taure
Prof. José Traserra
Prof. J. Trueta
Prof. M. Usandizaga
Prof. S. Vidal Sivilla
Dr. J. M.ª Vilaseca Sabater

Secretario de Redacción:

Dr. M. González Ribas

REDACCION:

Carmen, 47 - BARCELONA-1

ADMINISTRACION:

Berlín, 42 — BARCELONA-15 — Tel. *321 72 00

Administración de Publicidad: ESMON

Vía Layetana, 162-164, 2.ª planta - Tels. 215 35 31 - 215 79 99 - BARCELONA-9

IMPRESO EN INDUSTRIA GRAFICA FERRER COLL, S. A. - PJE. SOLSONA, s/n. (Sants-Bordeta) BARCELONA-14

ANALES DE MEDICINA Y CIRUGIA se publican trimestralmente, bajo la dirección de la Real Academia de Medicina de Barcelona.

Reúne trabajos originales de los que fueron explanados en las Sesiones científicas de la Academia y otros de colaboración libre.

Todos los facultativos sanitarios pueden aportar trabajos originales, a condición de que sean inéditos, no resulten demasiado extensos y tengan —de estimarse preciso— un número limitado de cuadros sinópticos y de ilustraciones.

Solicita con empeño la Redacción que se presenten transcritos a máquina, claramente y con interlíneas. Los gráficos, dibujos, fotografías, etc., han de permitir siempre una fácil reproducción de los mismos.

Todas las referencias bibliográficas deben ajustarse a las normas más en uso

Secretaría manifiesta que recurrirá al derecho, natural, de modificar la distribución de materias, sin alterarlas substancialmente, para una mejor edición de la publicación.

Un exceso de ilustraciones y de páginas podría ser objeto de un resarcimiento económico, que trataría directamente la Administración con el autor o autores de los trabajos.

Se prevé que haya, también, una Sección dedicada a Crítica de Libros.

Cabe establecer, siempre, un intercambio con las demás revistas nacionales y extranjeras que lo deseen.

Ni la Real Academia de Medicina de Barcelona, ni la Secretaría de Redacción, convalidan las opiniones sustentadas por los autores de los trabajos.

La Administración obsequia a los autores de trabajos originales con un lote de 100 «separatas».

8

Se edita, independientemente, un **BOLETIN INFORMATIVO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA**, en el que figura la crónica detallada de las actividades de la Corporación.

FORMULA:

Doxiciclina hiclato, 100 mg.

(de base) por cápsula.

Tubo de 8 (Ptas. 333-80)

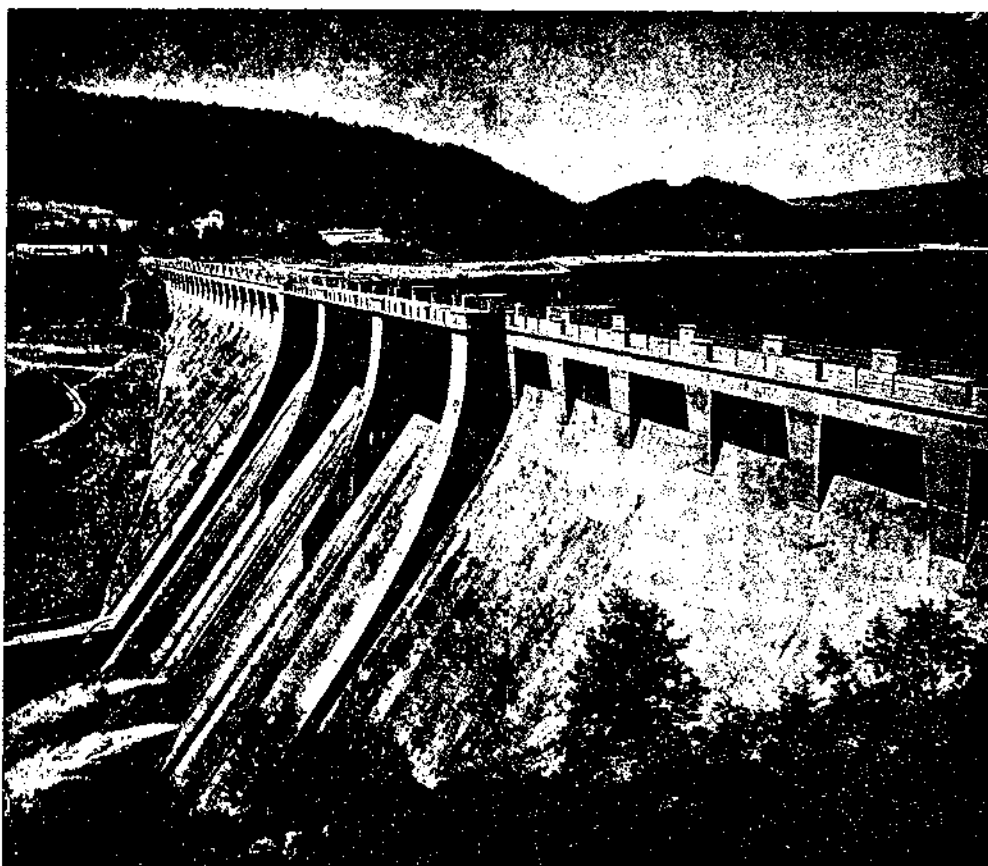
Tubo de 16 (Ptas. 595-40)

Una cápsula diaria

retens

WASSERMANN

(doxiciclina)



PODER TERAPEUTICO RETENIDO - ACCION RETARDADA - BAJA DOSIFICACION

INDICACIONES: Todos las infecciones al alcance de los tetraciclínicos, con la ventaja de actuar con dosis reducidas, con mayor tolerancia y eficacia

CONTRAINDICACIONES: Idiosincrasia hacia los tetraciclínicos. Embarazo

EFFECTOS SECUNDARIOS: Rárisimamente puede producir náuseas, vómitos, diarrea, que generalmente desaparecen al administrarlo durante la comida.

Puede producir glositis, estomatitis, vaginitis, proctitis, que raramente precisan suspender su administración

INCOMPATIBILIDADES: Con penicilinas, cefalosporinas, anticoagulantes orales, gangliopléjicos, curarizantes, metoxiflurano



FLUIDIN CODEINA



FLUIDIFICANTE ANTITUSIGENO

COMPOSICION

Cada 5 cc contienen

Codeína	5	mg
Eter glicerilguayacólico	50	mg
Benzoato sódico	50	mg
Acetato amónico	50	mg
Clorhidrato de efedrina	5	mg
Yoduro sódico	8'75	mg
1,3,7-Trimetilxantina	16'25	mg
Tinturas expectorantes	0'37	cc

INDICACIONES

Tos. Catarros en su fase inicial. Gripe. Neumonías y bronconeumonías. Asma bronquial. Bronquitis seca crónica. Bronquitis irritativa por tabaco o gases.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes del preparado. Hipertiroidismo.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En pacientes particularmente sensibles pueden presentarse reacciones moderadas de tipo alérgico a alguno de los componentes del preparado. FLUIDIN CODEINA, puede producir también una ligera constipación.

INCOMPATIBILIDADES

La administración de FLUIDIN CODEINA junto con fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos e inhibidores del enzima monoaminooxidasa (IMAO) puede originar depresión respiratoria.

DOSIFICACION

Niños mayores de 3 años: 5 cc de tres a seis veces al día.
Adultos: 15 cc de tres a seis veces al día.

PRESENTACION

Frasco con 250 cc. P.V.P. 137.—

ANALES DE MEDICINA Y CIRUGIA

SUMARIO

NUMERO 245 - JULIO - SEPTIEMBRE

Predicción de la actividad en la síntesis de nuevos medicamentos. <i>Dr. Arturo Mosqueira Toribio</i>	195
Trabajos sobre epidemiología y medicina social, en Cataluña, e historia contemporánea de la terapéutica.— <i>Prof. Dr. B. Rodríguez Arias y cols.</i>	209
Consideraciones sobre las secuelas del tratamiento del cáncer de mama.— <i>Dr. Santiago Ripol Girona</i>	257
Bodas de oro de una asociación que imagine y funde con otros.— <i>Prof. B. Rodríguez Arias</i>	265



FORMULA

Clorfeniramina	20 mg.
Hidroximetildifenilacetato	200 mg.
Paralidina Clorhidrato	200 mg.
Carbamazepa	100 mg.
Fluocizina Clorhidrato	50 mg.

Indicaciones: En distonías musculares espásticas, tetraplejias, miastenia. Atrófico muscular, síndrome de Guillain Barre, síndrome de paresia de las extremidades inferiores, síndrome de paresia de las extremidades superiores, hipotensión, vertigo, náusea, emetico, migraña. Afecciones metabólicas: Perturbaciones metabólicas generales, especialmente: Diabetes mellitus, síndrome de la diabetes, hiperlipoproteínaemia, hipercolesterolemia. Detoxificación metabólica de oxígeno residual en cirrosis hepática, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal. Farmacología: Adultos: 1 vial 3 veces al día. Niños: 1/2 vial 3 veces al día.

Efectos secundarios: A veces se producen los efectos habituales.

Injectable liofilizado
Tonozime UTP
20 fortísimo
 (20 mg. de UTP con B. B. B.)

PRESENTACION:
 Caja con 5 viales liofilizados P.V.P. 376.10 Ptas.

PREM. S.A.

**Activación farmacodinámica
 del metabolismo intermedio
 y en especial,
 del hidrocarbonado**

PREDICCIÓN DE LA ACTIVIDAD EN LA SINTESIS DE NUEVOS MEDICAMENTOS (*)

Dr. ARTURO MOSQUEIRA TORIBIO
(Jefe General de Farmacia. Madrid)

Es un hecho que ha llegado a ser *tópico* que el número de nuevas moléculas introducidas en terapéutica va siendo menor a lo largo de estos últimos años.

Los años hasta 1950 se han caracterizado por un aporte masivo de nuevos medicamentos, las *sulfamidas* se desarrollaron en los años 30, los *esteroides* entre los años 30 y 40, los *antibióticos* —de origen natural o sintéticos entre los 40 y 50—. Los avances disminuyeron en los años 60, el número de nuevas entidades (S.C.H.E.) aprobados por la F.D.A. bajó a 45 en 1960 a 14 en 1971. (De Haen Ann. Rev. New Drugs 19 Ed. 1973 y New Drugs Analysis U.S.A. X 1969-1973.)

La fase de aprobación de una especialidad farmacéutica, se ha incrementado según Ellenhorn en U.S.A. de 6 a 12 meses en 1962 a 40 en 1972. Fuera de los EE.UU. se ha incrementado asimismo de 6 meses como promedio de 1962, de 16 ó 24 meses en 1972. Los costos de desarrollo de una nueva especialidad, para algunos medicamentos ha aumentado en 1,2 millones de dólares en 1962 a 11,2 millones en 1972.

Los gastos de investigación (R + D) en U.S.A. fueron de 50 millones (Statement before the subcomitée Health. Senate and Public Welfare 16 agosto 1974 y Pharmaceutical Manufacturers Association 1973). Al final de esta década se espera se duplique el gasto de R + D (Ellenhorn). El número de empresas que pueden soportar estos gastos va disminuyendo y por ello también el número de empresas que introducen nuevos medicamentos cada año, disminuye asimismo.

Por ello las grandes compañías internacionales están haciendo y harán con más intensidad en lo sucesivo, la *investigación clínica, en países fuera de los EE.UU.* (sobre todo en países subdesarrollados) a más bajo precio y aprovechando los talentos de los investigadores nativos, consiguiendo además la *aprobación en países extranjeros* como ensayo para obtener la aprobación del F.D.A. Por ello se están instalando centros de R + D fuera de los EE.UU., sin embargo se encuentran con la limitación de conseguir buenos investigadores en estos países (Round y World. Research by Pharmaceutical Companies Lancet, 1, 877, 1973).

(*) Conferencia extraordinaria. Sesión del 16-III-76

Según el informe del Comité U.S.A. para el desarrollo económico de la Industria Química, Sección de Farmacia (1972, pág. 33), varios países han desarrollado *cooperativas de investigación* para hacer frente a la mayor competitividad. Estas cooperativas son especialmente importantes en *Italia*, y deben ser contempladas con interés en nuestro país, que con una cifra de negocios de *75.000 millones*, la atomización de la manufacturación produce también una atomización en la investigación, que impide conseguir resultados valorables internacionalmente.

En todo caso, desde hace unos años se ha observado una disminución en el número de nuevos medicamentos introducidos debido fundamentalmente a los *costes de investigación* y a los *ensayos clínicos y pruebas de seguridad* (Pelzman, American Enterprise Institute for Public Policy Research, Washington, 1974), por ello para los próximos cinco años se prevé una *mayor presión de Marketing sobre productos conocidos que la aparición de novedades de éxito*. En este sentido la política de *patentes* es importante; en nuestro país la patente se refiere al método de *obtención*, no al producto, y la *carga de prueba*, debe ser, hasta ahora, aportada por el propietario de la patente, el régimen de patentes en el campo internacional es según Ellenhorn una *jungla costosa y complicada*. Las batallas por las patentes son cada vez más encarnizadas y caras (Growing U.S.

News and World Report, 77, 58, julio 1974). En 1984, 177 de los *200 principales* productos, que reúne un mercado de *1.400 millones de dólares*, habrán perdido su protección. Actualmente ciertas compañías multinacionales, según Sheiber de la compañía Shields, citado por Ellenhorn (Wall Street Journal, 90, junio, 25, 1974) presentan ciertos puntos *vulnerables* en gran parte producidos por problemas de patentes.

Este es el *marco en que la I.F. se mueve*, los problemas son de gran entidad, tanto económica como tecnológica.

Los productos activos resultan, salvo en los casos no frecuentes que son logrados por puro azar, por la aplicación de datos derivados de un mejor conocimiento de los *mecanismos* biológicos, en definitiva resultantes de un proceso de investigación fundamental en los terrenos de la biología, fisiología y por supuesto de los procesos bioquímicos.

En todo caso la mecánica de creación de nuevos medicamentos, consiste en términos generales en obtener una *serie de derivados* a partir de un *núcleo* molecular activo conseguido bien por síntesis o procedente de productos naturales.

A partir de un núcleo activo, la obtención de derivados de síntesis comprende un problema central que es la posibilidad de preparación de moléculas *especialmente diseñadas*, para que modifiquen un proceso biológico. La última aspiración sería la *predicción de la actividad bioló-*

gica de la molécula antes de su síntesis, para reducir el coste y el tiempo necesario para realizar los trabajos de obtención y el Screening farmacológico. Todas las respuestas biológicas de un medicamento son de una manera u otra (*Cavallito, Structure - Activity Relationships*), el resultado de la interacción entre un compuesto *orgánico*, usualmente de P.M. bajo y una *macromolécula*, que puede estar aislada como una *encima* o formar parte de un conjunto, tal como una membrana.

Según un ejemplo citado por Hansch, al inyectar 2 mg de una droga de P.M. alrededor de 200, a un ratón de 20 g de peso, teniendo en cuenta que el animal está constituido, primordialmente por macromoléculas de P.M. 200.000 y que el 90 % de su peso es agua, que puede ser considerada exclusivamente como disolvente, la cuestión queda reducida, en definitiva, a la interacción de 10^{18} molécula de droga y 10^{19} macromolécula. Por otra parte estas macromoléculas están organizadas en un gran número de sistemas que tienen su propia entidad (*células, órganos, etc.*). El número de permutaciones y combinaciones de interacciones posibles está fuera de los límites de la concepción humana y es totalmente *impredecible*.

Sin embargo, existen unas *líneas de acción válidas* para poder establecer unos principios que de forma aproximativa señalen un camino para la *comprensión de los fenómenos de interacción medicamento /*

organismo y la *predicción de la actividad* de una molécula antes de ser sintetizada.

Hace tiempo se han iniciado intentos para establecer una relación estructura / actividad. En 1869 *Crum Brown y Fraser* publicaron lo que puede considerarse el primer estudio de este tipo (*Trans. Roy Soc.*, 25, 151, 1868-1869), estudiaron compuestos tales como la morfina, codeína, tebaína, estriquina, brucina y nicotina, observando como *modificaciones mínimas en la estructura* producían cambios notables en la acción biológica.

Richet en 1893 (*C. R. Soc. Biol.*, 45, 775, 1893), estudiando la toxicidad de un grupo de *aldehídos, cetonas, éteres y alcoholes* encontró que su grado de actividad estaba en relación inversa con su *solubilidad en agua*. Este ha sido el primer trabajo que relacionó una constante básica con la actividad de un medicamento. Posteriormente, aplicando los trabajos de *Richet, Meyer* (*Arch., Exp. Pathol., Pharmkol.*, 42, 109, 1899) y *Overton* (*Z. Physykol. Chem.*, 22, 189, 1897), relacionaron la solubilidad en *lípidos* de compuestos con acción anestésica, con su actividad; sus trabajos establecieron relaciones, actualmente válidas, entre el coeficiente de partición aceite / H₂O y la actividad anestésica.

Todas estas *relaciones* parecen apuntar a hechos generales que condicionan la actividad biológica y que se relacionan, bien con la estructura del medicamento o con algunas

de sus propiedades físicas (solubilidad, etc.).

Se pueden considerar tres líneas de trabajo en el diseño de nuevas moléculas activas, una representada por los métodos L.F.E.R. que utiliza parámetros de orden físico en una serie de derivados partiendo de un núcleo inicial, emplean fundamentalmente el *coeficiente de partición* octanol / H₂O y la *constante de Hammett* y otros parámetros fisicoquímicos y estéricos y obtiene, más o menos empíricamente, unas relaciones entre la actividad y estas propiedades, en una serie de compuestos derivados de una molécula generatriz. Otra línea de acción la representa el cálculo por *M.O. de una serie* de propiedades estructurales, densidad electrónica, niveles de energía, conformación molecular, etc., en estos cálculos puede deducirse en mecanismo de acción medicamentos / receptor y diseñar estructuras no sintetizadas previamente que tengan una actividad predecible.

La tercera línea de acción viene representada por los actuales métodos de Novo, que se fundan en la actividad en la acción de diferentes sustituyentes de una serie de compuestos derivados de una molécula «Leader».

En cuanto a la primera línea de acción, viene representada por la expresión de Hansch.

Hansch basa en los trabajos de Overton y conociendo la importancia del coeficiente de partición en el transporte de la molécula activa

hasta el lugar de acción y la interacción química con el receptor y utilizando la expresión de Hammett incluyendo parámetros de orden fisicoquímico (J. Am. Chem. Soc., 86, 1616, 1964 y 85, 2817, 1963 y Acc. Chem. Res., 2, 232, 1969), la expresión comprende tres procesos fundamentales:

1. El movimiento de la molécula activa desde el punto de aplicación al lugar donde va a ejercer su acción.
2. Interacción física o química con el receptor.
3. Influencias estéricas medicamento / receptor.

Estos procesos son diferentes, en tiempo y espacio, pues el medicamento antes de llegar al punto donde va a actuar, ha de pasar por una serie de compartimentos construidos fundamentalmente por fases acuosas y lipídicas, este hecho fue tenido en cuenta por Meyer y Overton y se ha incorporado al modelo de Hansch.

En la primitiva expresión de Hansch se relaciona la concentración molar de la molécula activa con el coeficiente de partición definido como la diferencia entre los logaritmos de los coeficientes de partición octanol / H₂O de los compuestos sustituidos y no sustituidos de una serie determinada, y la constante de Hammett. Existe una relación entre los parámetros de partición utilizados empíricamente por Hansch y

las energías de superdeslocalización calculadas por métodos cuánticos y las densidades de carga.

La correlación fue establecida por Roger y Cammarata entre los índices de densidades de carga ϵQ_r , las energías de superdeslocalización ϵS_r y el logaritmo de los coeficientes de partición ($\ln P$) para diferentes moléculas. Q_r representaría la solubilidad en agua debido a un mecanismo de intercambio dipolar y contribuye negativamente al proceso, el segundo factor representaría la posibilidad de formar un enlace a través de un proceso de transferencia de carga y contribuye positivamente al proceso de absorción.

En la interacción química droga-receptor determinada en este sistema por la expresión de Hammett, encontró en 1935, que para muchas reacciones se puede expresar el efecto polar de un sustituyente sobre la velocidad de reacción por:

$$\ln \frac{k}{k_0} = \sigma \rho,$$

donde k_0 es la velocidad de la reacción del compuesto no sustituido, σ es una constante que depende del sustituyente y ρ otra constante que depende de la reacción. Hammett partiendo de las constantes de disociación de los ácidos benzoicos sustituidos en agua a 25° C como valores patrón para determinar el valor ρ ($= 1$). La correlación tiene aplicación para más de 100 sustituyentes en unas 400 reacciones.

Como el logaritmo de la velocidad de reacción (logaritmo K_r) es proporcional a la energía libre de activación (ΔF^\ddagger), la ecuación puede expresarse también en forma que representa una relación lineal de la energía libre. Por ello la ecuación de Hansch y otras derivadas de ellas se consideran dentro de un grupo llamado Lineal Free Energie Related (L.F.E.R.).

Un valor positivo de σ indica que el sustituyente es más receptor de electrones que el hidrógeno, puesto que el ácido benzoico sustituido correspondiente es más fuerte que el ácido benzoico. Un valor negativo de σ indica que el sustituyente es un receptor de electrones más débil que el hidrógeno.

Hansch y colaboradores posteriormente (Arch. Bioch. Biophys., 128, 719, 1968), han utilizado parámetros estéricos y los valores de π y σ obteniendo una correlación significativa.

Purcell, Bass y Clayton resumen, en su libro Strategy of Drug Design (Intecience, 1973, págs. 43-45) los parámetros hidrofóbicos, estéricos y electrónicos así como los índices de Mecánica Cuántica utilizados en los modelos L.F.E.R.

En todo caso, la acción de una molécula biológicamente activa viene determinada (y podría determinarse si se conocieran todas las variables que influyen en el sistema) por su configuración y el tipo de interacción con el receptor.

La interacción droga-receptor tie-

ne lugar a través de distintos tipos de unión electrostática, momentos dipolares, enlaces de hidrógeno, fuerzas de dispersión o enlaces hidrofóbicos.

Sin embargo, no es posible utilizar los principios de la Mecánica Clásica, pues no son aplicables a la estructura subatómica; es necesario entonces establecer una correlación entre los sistemas clásicos que siguen a la Mecánica Hamiltoniana y a los sistemas subatómicos que siguen la Mecánica Cuántica. Si se estableciera inequívocadamente esta correlación, podrían describirse las interacciones medicamento - receptor en términos cuánticos, como otro sistema dinámico cualquiera. El sistema dinámico de un sistema clásico, viene determinado por su posición --definida por sus coordenadas-- y su velocidad fijada por las de tiempo, tenemos, en resumen, un sistema Hamiltoniano en la Mecánica Clásica.

Si la acción de la molécula activa es función de su configuración y de la interacción con el receptor, es decir, de unas coordenadas de posición, de energía y eventualmente, derivadas de aquellas coordenadas con respecto al tiempo.

En la mecánica cuántica pueden adoptarse dos formaciones: la de Heisemberg o la de Schrodinger. Esta última parte del concepto de onda / corpúsculo.

En la Mecánica Clásica, un sistema Hamiltoniano en su forma más reducida, viene expresado por una

función en la que la energía total es la suma de las energías cinética y potencial; usando la noción de momento: masa por velocidad y reemplazando este momento por un operador diferencial en el que interviene la constante de Plank, la ecuación se convierte en un operador; si este operador se hace actuar sobre la *función de onda* se obtiene la ecuación de *Schrodinger*.

Cuando se intenta resolver la ecuación de Schrodinger para *átomos más complejos*, no es posible obtener soluciones exactas, es necesario, pues, utilizar métodos aproximados para resolver la ecuación de Schrodinger, para átomos con *Z* electrones. Así en el método del campo autoconsistente de *Hatree* se transforma el problema de *Z electrones* en *Z problemas de un electrón*. Y en la expresión de *Slater* se considera que los electrones internos *apantallan* al núcleo y el electrón exterior puede tratarse como el de un Hidrogenoide.

Para sistemas aún más complejos, como las moléculas biológicamente activas, tampoco la ecuación de Schrodinger puede ser resuelta exactamente, por lo que hay que recurrir a métodos aproximados.

Hay dos fundamentales: el de *orbitales moleculares* y el de *electrón valencia*.

El método de orbitales moleculares es conceptualmente más *riguroso y sencillo*, aunque a veces conduce a expresiones matemáticas demasiado complejas, en cambio, el de

E.V. es más intuitivo y permite, además, introducir simplificaciones en los cálculos, basadas en conocimientos químicos.

El método de orbitales moleculares fue expuesto por Huckel, por primera vez, supone, que los orbitales de los electrones se extienden sobre toda la molécula y están sujetos a los potenciales de todos los núcleos y los potenciales de los otros electrones.

Los orbitales moleculares se obtienen entonces en forma de combinaciones lineales de los orbitales atómicos.

Los coeficientes que afectan a cada orbital atómico en esta combinación lineal, han de escogerse de modo que hagan mínima la energía, de acuerdo con el conocido principio de variaciones.

La función de onda de la molécula, viene expresada por un sistema de ecuaciones con las incógnitas que representan los coeficientes correspondientes a los orbitales atómicos y la energía total.

Las soluciones diferentes a cero pueden ser obtenidas en forma de un determinante de segundo grado.

En el determinante secular figura un término: *integral de Coulomb*, que representa la energía necesaria para separar al electrón del orbital y otro término, llamado *integral resonancia*, que representa la energía de interacción de los orbitales atómicos. Otro término del determinante es la *integral de solapamiento*.

Precisamente la consideración o

no de la *integral de solapamiento*, define en buena medida los diferentes métodos de cálculo de orbitales moleculares propuestos.

La teoría de Huckel corresponde al tratamiento más sencillo del método de orbitales moleculares. Sus simplificaciones, sin embargo, la hacen poco adecuada para obtener soluciones válidas a los problemas concretos. Se han propuesto métodos más sofisticados, que proporcionan mejores aproximaciones. Pero por otra parte, la evaluación de todas las integrales implicadas, hacen difícil el cálculo, incluso, utilizando computadoras rápidas.

Los métodos que toman en consideración en mayor o menor cantidad la *integral de solapamiento*, han sido desarrollados por Pariser y Parr, Pople, Santry y Segal en trabajos publicados en *Journal Chemistry Physycs* y en *Transactions Faraday Society*, desde 1953 hasta 1965.

El primer trabajo fue publicado por Pariser y Parr y por Pople en 1953, constituye el método más simplificado Z.D.O. (*Zero Diferencial Overlap*, según la nomenclatura anglosajona). Posteriormente, en 1965, Pople, Santry y Segal, publicaron un trabajo muy importante describiendo el *Complect. Neglect. of Diferencial Overlap (C.N.D.O.)* el más riguroso o *Neglicit of Diatomic Diferencial Overlap (N.D.D.O.)* y el *Intermediate Neglect of Diferencial Overlap (I.N.D.O.)*, que consideran en distintos niveles los valores de la *integral de solapamiento*. Siendo los

más sofisticados el *N.D.D.O.* y *N.E.M.O.* y el más simple el *C.N.D.O.*

En trabajos publicados por *Hoffman* se expuso la (*Extended Huckel Theory*) *E.H.T.*, como una extensión lógica del Método de Huckel que permite el tratamiento de electrones π y σ .

En todo caso el método como el Huckel, por ejemplo, que consideran sólo los electrones π cuentan, como dice L. Kier, sólo la mitad de la historia. Por el contrario los métodos que consideran todos los electrones de valencia (*E.H.T.*, *I.N.D.O.*, *N.E.M.O.*), han significado un avance notable sobre todo en lo que se refiere al análisis conformacional de las moléculas de interés biológico.

Hoyland hace una revisión muy completa de los métodos (*E.H.T.*, *I.N.D.O.*, *N.E.M.O.*, etc.) en el *Symposium*, del Centro de Investigación del Matelle Seattle.

Hasta ahora el método *E.H.T.* parece ser el método más *adecuado* para el *cálculo de estructuras*.

A la vista de los resultados escogidos, no parece fácil decidirse por uno u otro con carácter general. Los más sofisticados parecen dar mejores resultados, aunque de alguno de ellos (*N.E.M.O.* por ejemplo) se hayan publicado menos trabajos. Parece, en todo caso, necesario continuar con la elaboración de sistemas de computación que reflejen más exactamente las propiedades encontradas experimentalmente.

La *transferencia de carga* muy importante en los sistemas medica-

mento-receptor, se produce por la transferencia de un electrón desde una molécula *donadora* a otra *aceptora*. El *donador* posee un electrón o un par de electrones *débilmente* unidos y el *aceptor* debe ser *receptivo a la donación*.

Se han estudiado en términos de Mecánica Cuántica, la acción de diversos medicamentos. Entre los procesos que implican una transferencia de carga, se han estudiado los *alucinógenos* por Snyder y Merrill, 1965. Se ha demostrado una correlación entre el valor del nivel de *más alta energía* y la potencia *alucinógena* de los derivados *Metilfenetillamina* y en los de *triptamina*.

Se observa que la *Mescalina* y el *L.S.D.* son las moléculas de *mayor energía* y, al mismo tiempo, las de *mayor potencia alucinogénica*.

Se puede suponer que en un agente alucinógeno sería un *donador de electrones* que en algún punto produce una transferencia de carga con un *aceptor biológico*.

Los agentes *antimaláricos* han sido estudiados por Singer y Purcell (*J. Med. Chem.*, 1969).

Se ha observado que el espectro de la Cloroquina se altera en presencia del ácido Dexosiribonucleico y existe la evidencia de que el grupo *2-amino de la Guanina* es el lugar específico de unión. Se ha sugerido que existe una unión electrostática entre el grupo *7-cloro de la Cloroquina* y el *2-amino de la Guanina*. Se produce así un *complejo con el Dexosiribonucleico del Plasmodium*,

bloqueándose su síntesis y produciéndose una *disrupción del código genético*.

Los *analgésicos locales* han sido estudiados, desde el punto de vista de su estructura electrónica por Yoneda y Nitta, 1965, los cálculos se han efectuado utilizando la teoría de Huckel. Empleando la energía de estabilización que viene dada en función de la transferencia de carga y la integral de solapamiento, parece producirse una transferencia de carga entre el anestésico y la vit. B₁. En un trabajo publicado en Science, 1954, Karreman, Isenberg y Szent-Gyorgy, han indicado que los mecanismos de *transferencia de carga*, juegan un papel importante en el efecto de la *Clorpromacina*, un tranquilizante mayor.

Estos autores calcularon la energía en los niveles más alto y más bajo, para la *Clorpromacina*, sugiriendo así la casi espontánea tendencia de *donación de un electrón*. Nash y Allison (Biochem. Pharmacol., 1963), indican que la *Clorpromacina* forma un complejo por *transferencia de carga* con un *acceptor adecuado*, lo que permite una aproximación de la cadena lateral de la *Promacina* a un puente de Hidrógeno del receptor.

Un tema muy debatido desde hace tiempo, ha sido la actividad biológica de los Hidrocarburos carcinogénicos. Han sido estudiados por Pullman y Pullman (C. R. Soc. Biol., 1945). Pullman y Pullman establecieron la existencia de *dos regiones*

en la molécula de los Hidrocarburos policíclicos. La *región olefinica K* y la *transanular L*.

La *región K* presenta una *menor energía de localización* frente a la *región L* que es mayor. Entonces se supone que la aparición de la actividad carcinogénica está ligada a la existencia de la *región activa K* y que si la molécula contiene la *región L*, se disminuye o anula esta actividad.

El mecanismo implicado en la acción carcinogénica, sería según Pullman, a través de un *enlace covalente en la región K*.

Pullman y Pullman habían indicado, que no existe relación entre la carcinogenesis y la transferencia de carga, sin embargo, Mason (Nature, 1958) opina, que la actividad carcinogénica depende precisamente de la *transferencia de carga* entre el Hidrocarburo y una proteína.

Suny, más recientemente, en 1965, ha realizado un estudio estadístico para relacionar la capacidad de transferencia de carga y la *carcinogénesis* y de diversos hidrocarburos. Concluye contrariamente a Pullman, que existe una *relación entre ambas propiedades*.

Los *derivados del 5-nitrofurano* se han utilizado y se siguen utilizando como agentes antibacterianos. Gonedá y Witia, en 1964, emplean en el estudio de su actividad, el *índice de reactividad nucleófila*. Parece ser que existe una relación: la actividad de estos compuestos aumenta *hasta un máximo* y a conti-

nuación disminuye en relación con el valor de dicho índice. Esto ocurre en otros agentes quimioterápicos como los Nolilos de pinilina y quinolina, cuando el índice de reactividad nucleófila es de mando alto se consume reaccionando con otras soluciones.

Los *anticonvulsionantes* derivados de las hidantoínas, barbituratos, oxazolidín 2-4 dionas y glutarimididas, han sido estudiados por *Andrews* (J. Med. Chem., 1964) utilizando el método *C.N.D.O.* y *E.H.T.* Las conclusiones de *Andrews* no parecen establecer una correlación entre la actividad biológica y la posibilidad de unión Hidrógeno con el *acceptor*. En el caso de los barbitúricos se ha supuesto que la actividad sería debida a una *transferencia con el coenzima flavín-adenin dinucleótido*.

Topp (J. Med. Chem., 1974) estudia por el método *C.N.D.O.* la actividad antibacteriana de las *penicilinas* y *cefalosporinas*, la inhibición del crecimiento bacteriano se verifica, al parecer, por un mecanismo que comprende dos etapas: la unión reversible de la *droga al enzima*, seguida de la *acilación de éste por el grupo β lactámico*. El método *C.N.D.O.* permite calcular la estructura electrónica, la fuerza del enlace y la reactividad de las *penicilinas* y *cefalosporinas*. La mayor actividad de las *penicilinas* se debería a un enlace *más sólido con el enzima*. La inactividad de las $^2\Delta$ *cefalosporinas* sería debida a la resistencia de estas moléculas al ataque vía tiol.

Las *relaciones espaciales entre el medicamento y el receptor*, son primordiales para comprender la acción de las moléculas biológicamente activas. Además, el *conocimiento de la distribución* de la carga electrónica y la *estereoquímica del medicamento*, permite llegar a deducir, en cierto modo, la *topología del receptor*.

Los métodos que tienen en cuenta todos los electrones de valencia, *singularmente el E.H.T.*, conduce a una buena relación entre la energía total y la geometría de la molécula. El *E.H.T.* es un método especialmente adecuado para predecir los ángulos de enlace.

Se establece una relación entre el ángulo de enlace y la energía total, en virtud de las desigualdades de *Allen y Russell* (J. Chem. Phys., 1967), representando precisamente el ángulo que corresponde a la energía mínima, inclina la conformación preferida.

Kier (Tetraedron Letters, 1967), estudia la conformación de la *3-fenil-sidnona*. Los trabajos de *Hill*, utilizando la *teoría de Huckel simple* no dieron resultado concordantes en la predicción de la estructura de las *sidnonas*. *Kier*, en su trabajo, calcula la energía total de las *3-fenil sidnona*, con dos heteroátomos diferentes, cada uno en un estado de valencia. Los ángulos de enlace, que se obtienen en los trabajos de *Barmighausen* (Acta, Crys., 1953), utilizando la difracción de

HUBERMICINA

INFANTIL



Profilaxis y tratamiento de las infecciones víricas y bacterianas de la infancia

FÓRMULA 50 mg Gamma Globulina

300.000 U. I. Penicilina G. Sódica

1/4 gramo Sulfato de Estreptomicina P. V. P.: 04.20 g/ml

INDICACIONES:

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la penicilina y estreptomicina. Entre otras, bronconeumonías, amigdalitis, sinusitis, otitis, mastoiditis, bacteriemias, colicistitis, profilaxis y terapéutica pre y postoperatoria, etc.

La globulina gamma supone un incremento del potencial inmunitario y posee un efecto sinérgico con los antibióticos de su fórmula.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia conocida a sus componentes.

EFECTOS SECUNDARIOS:

Reacciones alérgicas inmediatas o retardadas, pueden aparecer en raras ocasiones, así como afectación del VIII par craneal.

INCOMPATIBILIDADES:

Por la presencia de estreptomicina no debe asociarse, en general, a otros antibióticos del grupo de los aminoglicosídicos o medicamentos ototóxicos y nefrotóxicos.

DOSEACIÓN:

En general, dos frascos diarios por vía intramuscular, siempre bajo control y criterio facultativo.

FABRICA Y LABORATORIO
DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Y FARMACEUTICOS



Berlin, 38, 40 y 42
Telf. 230 72 00
Barcelona 15 - España

GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA

LIOFILIZADA - INYECTABLE

PAUTA DE ADMINISTRACION (por rigurosa vía intramuscular)

Terapéutica en ataque. La administración de GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA constituye una terapéutica sustitutiva y preventiva. Su eficacia se hace aparente al desaparecer, espaciarse o suavizarse, los episodios alérgicos después de su empleo en series de acuerdo con la siguiente normativa:

Adultos: 1 vial cada 4-6 días durante 2 meses.

Niños: 1 vial cada 8-10 días durante 2 meses.

Terapéutica en mantenimiento. Considerando que los pacientes con fenómenos alérgicos presentan una histaminopenia crónica o periódicamente deficitaria, es necesario realizar un aporte cíclico de GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA, particularmente:

3-4 meses después de la terapéutica de ataque, efectuando un ciclo de 1 mes.

Un mes antes, aproximadamente, de la aparición de los episodios de agudización estacionales, se aconseja iniciar un ciclo de tratamiento mantenido durante el mes.

Compatibilidades. GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA es compatible con la terapéutica desensibilizante, cuyos efectos completa y refuerza.

La terapéutica con GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA es compatible con corticoides, antibióticos e inhibidores de la liberación de histaminas, permitiendo, a menudo, reducir las dosis de todos ellos.

Incompatibilidades. No administrar por vía endovenosa. No existen incompatibilidades conocidas.

Contraindicaciones. No existen.

Tolerancia. GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA, por ser un producto biológico homólogo, no ofrece intolerancias.

Efectos secundarios. Puede dar lugar, en pacientes sensibles y en raras ocasiones, a un ligero dolor local que cede espontáneamente. También se han presentado, de forma esporádica, ligeras reacciones febriles de corta duración.

PRESENTACION Y FORMULA

Frasco con tapón perforable conteniendo 500 mg de globulina gamma con poder histaminopéxico, en forma liofilizada. Adjunto ampolla con disolvente especial. Se acompaña jeringuilla y aguja, estériles, para un solo uso. P.V.P. 731,20 Ptas.

LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorio de Productos Biológicos y Farmacéuticos
Berlín, 38-48 - Tel. *321 72 00 - Barcelona-15 (España)

rayos X, dan un ángulo de $27,6^\circ$ entre los dos anillos.

Los cálculos de Kier indican que la energía mínima corresponde a un ángulo de 27° con una excelente concordancia con los valores encontrados experimentalmente (Barminghausen) por difracción de rayos X.

Kier, en *Pharmacol.*, 1967, estudia también la conformación de *acetilcolina*, *muscarina* y *muscarona*. Desde hace tiempo se ha tratado de determinar la estructura espacial del receptor colinérgico. El problema es, que la acetilcolina no tiene una estructura rígida en un sentido clásico, por ello, se ha intentado partir de la estructura de la *muscarina*, para llegar a conocer la topología del receptor colinérgico.

Canepa, Paulin y Jorun (*Nature*, 1966), proponen para la *acetilcolina* y para la *muscarina*, estructuras que presentan una asombrosa analogía en cuanto a la distribución de los heteroátomos y la conformación espacial. Utilizando la difracción de rayos X, Kier utilizando el método E.N.T. calcula el ángulo de conformación preferida.

Los resultados para la *muscarina*, indican un ángulo de mínimo energía de 180° , en completa concordancia con los resultados de Jellinek, por difracción de rayos X. Las distancias interatómicas obtenidas, coinciden asimismo sensiblemente con los resultados experimentales.

Las tres moléculas son potentes colinérgicos muscarínicos y la coincidencia entre los valores encontra-

dos por aplicación del E.H.T. y los métodos de difracción por rayos X, hacen verosímil la estructura propuesta por Kier, para el receptor colinérgico muscarínico, con unas distancias interatómicas de 5,6, 2,8 y $3,2 \text{ \AA}$.

Kier, también estudia en *J. Pharm. Sc.*, 1968, la conformación de la *serotonina*.

La distancia internitrógeno es de $5,84 \text{ \AA}$, según los cálculos obtenidos por el método E.H.T., y la distancia entre el nitrógeno cuaternario y el oxígeno es de $6,96 \text{ \AA}$.

Los antiinflamatorios corticoides y no corticoides, han sido estudiados por Kier en *J. Med. Chem.*, 1968; calcula la conformación de la cadena lateral en C 17 de la progesterona, corticoesterona y cortisol a los sistemas interatómicos. Whithouse (*J. Pharmcol.*, 1968) calcula la estructura del 5-metoxi 2-metil indol acético, producto procedente del metabolismo de la indometacina.

Los resultados obtenidos, utilizando la teoría de orbitales moleculares han sido, hasta ahora, esperanzadores, aunque los métodos empleados exijan una revisión, en muchos casos. El método E.H.T., no es fácil que pueda ser mejorado, a causa de diferencias fundamentales en las hipótesis básicas del método, sin embargo, ha prestado y seguirá prestando muy buenos servicios en la determinación de las estructuras.

Los métodos más sofisticados del campo autoconsistente, I.N.D.O. y N.E.M.O., con bases teóricas más

sólidas, darán en el futuro mayores posibilidades si se consigue una parametrización más adecuada.

El método de orbitales moleculares, debe salvar las limitaciones del cálculo, impuestas por la complejidad matemática de los datos a utilizar y entonces significará un camino, para llegar al mejor conocimiento de los mecanismos en que están implicados los medicamentos.

En este punto es interesante el Simposium celebrado en 1972, en el Laboratorio de Investigación de I.B.M., San José, California, sobre los métodos de Computación para grandes moléculas, bajo la dirección de Herman Mc. Lean y Nesbet, donde se establece una cooperación, *entre especialistas en sistema de computación*, físicos y bioquímicos, para la resolución de problemas que afectan a todos estos campos de actividad.

En el IFE se están formando personas que relacionadas con los problemas farmacológicos adquieren una formación matemática suficiente para poder crear una escuela en colaboración con las Facultades de Física y Farmacia.

La tercera línea de acción viene representada por el llamado modelo de Novo, basado en el modelo de *Free-Wilson*, introducido en 1964 (*J. Med. Chem.*, 7, 395, 1964), que representa un enfoque diferente del problema; es un *modelo aditivo*, que no exige tan laborioso cálculo de parámetros, pero que proporciona *me-nos información* sobre el mecanis-

mo de la reacción biológica y no puede ser utilizado para compuestos que *contengan sustituyentes no incluidos* en el análisis inicial de la serie.

La hipótesis básica del modelo es que la *actividad de cada molécula puede ser expresada como la suma de las contribuciones de cada particular sustituyente de esta molécula más una constante*, así en una molécula con sustituyentes A y B, cuya contribución de la actividad de la molécula pueda expresarse por S(A) y S(B), respectivamente la actividad observada puede ser definida por:

$$\text{Actividad} = S(A) + S(B) + K,$$

siendo K una constante.

En una molécula tal como un núcleo con 3 posiciones A, B, C, en la que cada una puede llevar 3 sustituyentes:

$$A = A_1, A_2, A_3;$$

$$B = B_1, B_2, B_3;$$

$$C = C_1, C_2, C_3;$$

existen 27 *posibles análogos* ($3 \times 3 \times 3$). En este modelo no es necesario experimentar la actividad biológica (D.L.50, E.D.50, etc.), en cada uno de los 27 compuestos análogos; *estableciendo subgrupos de modo que cada subgrupo contenga al menos dos veces cada sustituyente*, pueden elegirse para ser evaluados experimentalmente 7 moléculas puede predecirse la actividad para las 20 moléculas remanentes.

Por ejemplo, puede elegirse para ser evaluados experimentalmente 7 moléculas expresadas por:

$$\begin{aligned} & (A_1 B_1 C_1), (A_1 B_1 C_2), (A_2 B_2 C_1), \\ & (A_3 B_3 C_1), (A_1 B_2 C_3), (A_2 B_2 C_2), \\ & (A_3 B_3 C_3). \end{aligned}$$

Si las actividades observadas para cada subgrupo son B_1, B_2 , entonces los correspondientes sistemas de ecuaciones serán:

$$\begin{aligned} S(A_1) + S(B_1) + S(C_1) + &= \beta_1 \\ S(A_1) + S(B_1) + S(C_2) + &= \beta_2 \\ S(A_2) + S(B_2) + S(C_1) + &= \beta_3 \\ S(A_2) + S(B_2) + S(C_2) + &= \beta_4 \\ S(A_3) + S(B_3) + S(C_3) + &= \beta_5 \\ S(A_3) + S(B_3) + S(C_1) + &= \beta_6 \\ S(A_1) + S(B_2) + S(C_3) + &= \beta_7 \\ 3 S(A_1) + S(A_2) + S(A_3) &= \beta_8 \\ 2 S(B_1) + S(B_2) + S(B_3) &= \beta_9 \\ 3 S(C_1) + S(C_2) + S(C_3) &= \beta_{10} \end{aligned}$$

Siendo $A(A_1)$ la contribución del sustituyente A_1 , y

$$A = \frac{7 B_1}{7}$$

es decir, el promedio de la actividad total ($B_1 + B_2 + \dots, B_3$).

Resolviendo este sistema de ecuaciones, se obtienen los valores para

$$S(A_1), S(A_2), \dots, S(C_3).$$

Entonces utilizando estos valores puede predecirse la actividad para las 20 moléculas remanentes; por ejemplo la actividad de la molécula no ensayada ($A_2 B_3 C_1$) puede ser obtenida como:

$$B = S(A_2) + S(B_3) + S(C_1).$$

Cuanto mayor sea el número de sustituyentes que se consideren para cada locación o segmento de la molécula, mayor es la economía que proporciona este modelo.

Free y Wilson en su trabajo original analiza la actividad de 10 antibióticos del grupo de las tetraciclinas y la actividad analgésica de 29 indaminas (*J. Med. Chem.*, 7, 395, 1964), obteniendo buenas correlaciones. Purcell, posteriormente (*Bioch. Biophys. Acta*, 105, 201, 1965) usa el modelo de Free y Wilson para calcular la actividad inhibidora *butiril colinesterasa* de 12 derivados de 3 carbamoil piperidina, y sobre la base de sus resultados predice la actividad de 26 nuevos derivados relacionados; 4 años después fue sintetizado uno de estos derivados predichos, la 10-decil-a (*N*-etil carbamoil) piperidina, la actividad calculada I 50 (molaridad que produce el 50 % de inhibición) era de $0,78 \cdot 10^{-5} M$. Este resultado ha sido en realidad el primer éxito del modelo Novo.

Chu, Feldmann y Saphiro y col. han publicado en *J. Med. Chem.*, junio de 1975, pág. 539, una aplicación del método Free Wilson para la predicción de la actividad antitumoral en diversas estructuras, utilizando métodos de computación tales como el método del más «próximo vecino» (Nilsson y Learning Machines. Mc. Graw Hill, 1965), que resuelve el programa de la determinación de distancia entre puntos en un espacio n dimensional o el método de Isenhour y Jurs (*Anal.*

Chem., 43-20, 1971) y de Foley (IEEE Tans. Inf. Theor., 18, 618, 1972); consideran una molécula como un punto en un espacio n dimensional y en el que cada dimensión representa una unidad de subestructura presente en la molécula estudiada. El valor para cada dimensión en cada molécula estudiada es el número de veces que está representada esta unidad subestructural en la molécula. Si la primera dimensión es un grupo amino, el valor de esta dimensión será el número de grupos amino presentes en la molécula.

Es necesario que cada grupo sea perfectamente reconocido y clasificable y que sea posible computarse, tal como los incluidos en el *Chemical Abstract Service* (CAS), que comprende 2,7 millones de compuestos registrados. Chu y colaboradores definen tres tipos de unidades subestructurales.

El primero o *fragmento atómico central* es el fragmento básico utilizado en el sistema CAS, este fragmento es definido por un átomo (hidrógeno excluido) y los átomos adyacentes y sus enlaces correspondientes.

La segunda unidad subestructural se produce por el hecho del cambio de la actividad biológica en función del número de carbonos que separan dos heteroátomos. Así en derivados de fenotiacina si $n = 2$ tiene actividad antihistamínica y si $n = 3$ tranquilizante.

En otro caso, si $n = 10$ en un compuesto bis-amonio cuaternario, la actividad es ganglionar y si $n = 6$ inhibidor ganglionar; entonces el término sería como el camino desde un heteroátomo a otro.

La tercera unidad corresponde a las cualidades de los anillos de la molécula.

Un propósito de esta unidad subestructural es poner de manifiesto anillos embebidos en la estructura total.

Chu, Feldman y Saphiro codifican 421 unidades subestructurales (161 fragmentos atómicos, 129 heteropaths y 131 fragmentos anulares) y encuentran nuevas estructuras de acción antitumoral cuya actividad puede ser predecible antes de ser sintetizadas.

En todo caso no basta con obtener una molécula activa. Las necesarias pruebas de eficiencia impuestas por la administración hacen que, sobre todo en la farmacología clínica y en el exhaustivo ensayo clínico se origine la principal dificultad para poner en el mercado una nueva molécula activa. En el último informe de la OMS, de 1975, núm. 563 elaborado por el grupo científico reunido del 14 al 18 de octubre de 1974 se especifica el conjunto de pruebas necesarias. La farmacocinética, la biodisponibilidad, las pruebas de seguridad y las clínicas determinan el último juicio para reducir el tiempo y el espacio en la síntesis de nuevas moléculas.

TRABAJOS SOBRE EPIDEMIOLOGIA Y MEDICINA SOCIAL, EN CATALUÑA, E HISTORIA CONTEMPORANEA DE LA TERAPEUTICA (*)

Dirigidos por el
Dr. B. RODRIGUEZ ARIAS
(Académico Numerario)

I

Señores Académicos, distinguido auditorio:

Me cabe la responsabilidad bastante a menudo —que nunca eludo— de traer a esta aula para que diserten, magistral o más sencillamente, personalidades o facultativos amigos invitados. Encargo o cometido que me satisface y me honra durablemente.

Me satisface porque he de ofrecer una actuación cultural de relieve a ilustres maestros o a colaboradores de años o noveles. Y me honra porque es una trisecular Academia la que me sitúa ante vosotros.

Ocasionalmente, son legítimos sabios los que presento. Más veces, discretos, abnegados y virtuosos clínicos o sanitarios prácticos. Y, también, los recién licenciados de la carrera médica o de las afines.

Implica riesgos, por ventura, el simbolismo de una presentación, el rito establecido. No hace mucho tiempo, hué de justipreciar "ab initio" la validez —quizás utópica— de una teoría sobre el cáncer. Disquisición eminentemente lucrativa, sin base experimental alguna.

Poco después, un discípulo —enraizado en notable familia médica— nos hablaba de su larga experiencia y de sus "descubrimientos" técnicos, ya utilizados con anterioridad.

Y en abril último, una réplica —normal en la liturgia de las Academias— me obligó a puntualizaciones de asertos y de intenciones, sea de los comunicantes, sea de la propia Academia.

Pero las tareas que desarrollan los jóvenes licenciados universitarios entre nosotros, significa otro filón científico de indudable validez.

Unas, se vienen dedicando a cuestiones geo e histórico médicas y otras investigan para conseguir formarse, respondiendo de lleno a lo que persigue el Ministerio de Educación y Ciencia.

He aquí el "leit motiv" substantivo de la presencia, hoy, en el atril envidiado de los disertantes, de tres universitarias que, estimuladas y dirigidas por mí, han realizado tres estudios, que me atrevería a calificar de genuinos de la Corporación.

M.^a Pilar Torres ha analizado —a lo beneditino— en la Jefatura Provincial de Sanidad de Barcelona, unas 500 fichas de casos denunciados de meningitis epidémica, para ofrecer a vuestra consideración unos postulados preliminares y señalar una factible marcha de pesquisas geo y sociomédicas barcelonesas. Su cardinal interés salta a la vista. Y los obstáculos en el camino no faltarán.

M.^a Cristina Armenter empieza, ahora, un periplo conexo en el mundo de la terapéutica que va cayendo en desuso. El alegato contra el repudio de fármacos arsenicales útiles pone sobre el tapete una documentación y un criterio, que su inteligencia ha sabido captar.

Y M.^a Angeles Calvo, por segunda vez en el transcurso de meses, examinará el "status praesens" de otra serie de fármacos, de enjundia histórica y acaso vigente. Es tenaz en sus metas y de un virtuosismo psíquico acrisolado.

Esperamos no defraudar a nadie en la senda, modesta, de unos trabajos peculiares de este organismo. Sucesivamente van a ser expuestos para su discusión o refrendo, a juicio de los concurrentes.

B. RODRÍGUEZ ARIAS

(*) Sesión del día 22-VI-76.

A

ASPECTOS GEO Y SOCIOMEDICOS DE LA MENINGITIS MENINGOCOCICA ESPORADICA EN LA PROVINCIA DE BARCELONA, DURANTE EL BIENIO 1974 - 75.

NOTA PRELIMINAR

B. RODRIGUEZ ARIAS y M.^a PILAR TORRES SERRA
(Licenciado en Psicología)

Mediante el siguiente trabajo, tratamos de abordar un problema que, por su amplitud y complejidad, será objeto de varias comunicaciones. Tal como se apunta ya en el título, pretendemos poner de manifiesto si factores de tipo geográfico o sociológico han podido incidir en los recientes casos de meningitis meningocócica registrados durante el bienio 74-75, casos que no han llegado a constituir epidemia por ser esporádicos.

La geomedicina de las infecciones, en nuestro caso referida a la región catalana, ha interesado siempre; pero dicho interés aumenta todavía más al tratarse de casos esporádicos, seguidos y concentrados en

áreas determinadas. Por tanto, en base a este interés, iniciamos la recogida de los datos oficiales que nos brindó la Jefatura Provincial de Sanidad.

La presente comunicación constituye un primer análisis de estos datos obtenidos. No pretendemos, por tanto, ofrecer conclusiones en absoluto definitivas. Sólo plantearemos el problema, poniendo de relieve las incógnitas e hipótesis que se nos vayan ofreciendo. Y quizás, al final, podamos resolver algunas de ellas.

Durante el bienio 1974-1975, el número total de casos de meningitis meningocócica registrados oficialmente son los siguientes:

	1974		1975	
Número total de casos	248		302	
Número total defunciones	35		38	
Número casos Barcelona	99	39,9 % (1)	65	21,5 % (1)
Número defunc. Barcena	15	15,15 % (2)	5	7,69 % (2)
Número casos provincia	149	60,1 % (1)	237	78,48 % (1)
Número defunciones provincia	20	13,42 % (3)	33	13,9 % (3)

(1) Respecto al número total de casos.

(2) Respecto al número de casos de Barcelona.

(3) Respecto al número de casos de provincia.

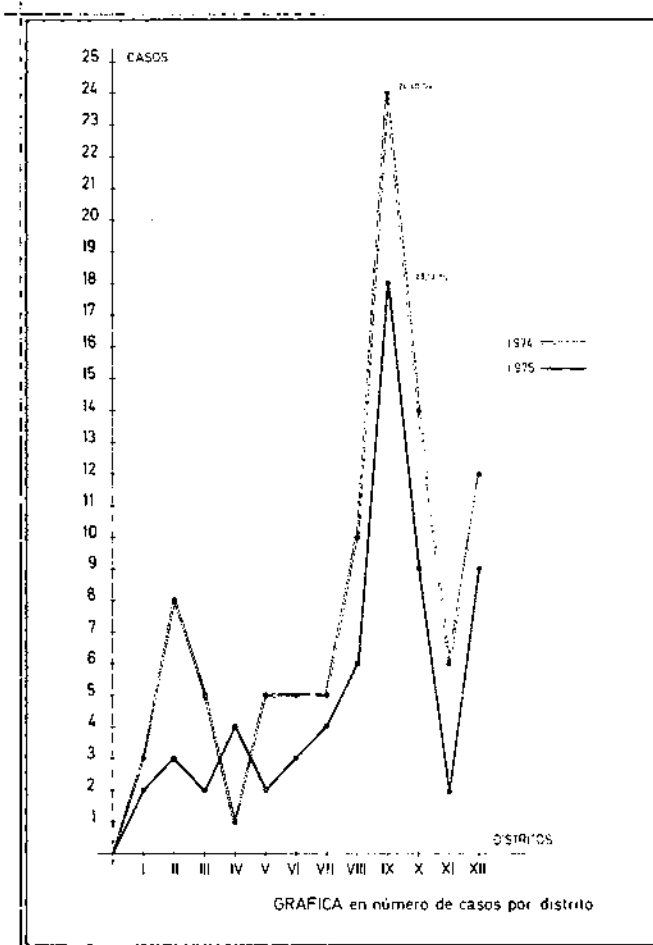
Por lo que hace referencia a los casos localizados en Barcelona - ciudad, éstos se han distribuido por los distintos distritos municipales de la manera que sigue:

Dist.		1974		1975	
I	3 c.	3,03 %		2 c.	3,08 %
»	II	8 c.	8,08 %	3 c.	4,62 %
»	III	5 c.	5,05 %	2 c.	3,08 %
»	IV	1 c.	1,01 %	4 c.	6,15 %
»	V	5 c.	5,05 %	2 c.	3,08 %
»	VI	5 c.	5,05 %	3 c.	4,62 %
»	VII	5 c.	5,05 %	4 c.	6,15 %
»	VIII	10 c.	10,10 %	6 c.	9,23 %
»	IX	24 c.	24,24 %	18 c.	27,69 %
»	X	14 c.	14,14 %	9 c.	13,85 %
»	XI	6 c.	6,06 %	2 c.	3,08 %
»	XII	12 c.	12,12 %	9 c.	13,85 %

Disponiendo estos datos gráficamente (gráfico 1), se puede apreciar de manera muy clara que, tanto en un año como en el otro, el mayor número de casos se han registrado en el distrito IX, seguido del X, el XII y el VIII, destacándose éstos con bastante diferencia de los demás. Cabe destacar también que, en el distrito V, contrariamente a lo

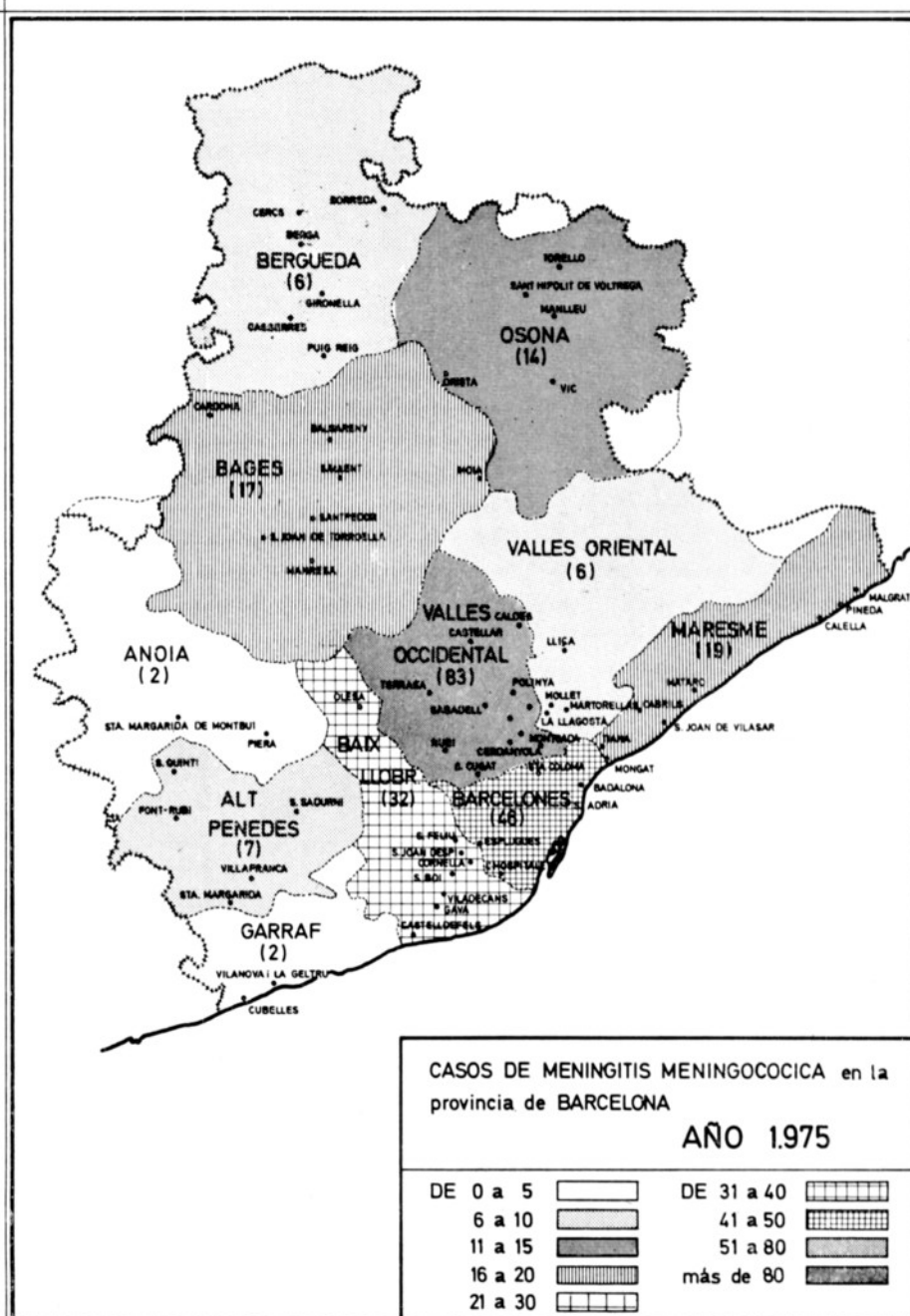
que se podría esperar, dadas sus condiciones de densidad y salubridad, se han contabilizado unos porcentajes muy poco elevados y que, en comparación con los demás, no son significativos.

En cuanto a la distribución geográfica provincial, se han obtenido los siguientes porcentajes en cada comarca:



	1974		1975	
Barcelonés	26 c.	17,45 %	46 c.	19,40 %
Maresme	9 c.	6 %	19 c.	8,01 %
Baix Llobregat	22 c.	14,76 %	32 c.	13,5 %
Garraf	1 c.	0,67 %	2 c.	0,84 %
Alt Penedès	1 c.	0,67 %	7 c.	2,95 %
Vallès Oriental	13 c.	8,72 %	6 c.	2,53 %
Vallès Occidental	49 c.	32,88 %	83 c.	35,02 %
Anoia	4 c.	2,68 %	2 c.	0,84 %
Bages	12 c.	8,05 %	17 c.	7,17 %
Osona	12 c.	8,05 %	14 c.	5,9 %
Bergadà	—	—	6 c.	2,53 %





Es evidente, pues, que los casos de meningitis meningocócica se han localizado predominantemente en las comarcas del Vallès Occidental, Barcelonès y Baix Llobregat (ver mapas 1 y 2).

Excluyendo Barcelona - ciudad, los centros que han acumulado mayor porcentaje son los detallados a continuación, en orden decreciente:

	1974
Sabadell	13,42 %
Hospitalet	6,71 %
Sant Cugat del Vallès	6,71 %
Terrassa	4,7 %
Badalona	4,7 %
Manlleu	3,36 %

	1975
Sabadell	19 %
Hospitalet	9,70 %
Cornellà	5,06 %
Terrassa	4,64 %
Mataró	4,64 %
Badalona	3,8 %
Sta. Coloma Gramanet	3,38 %

De igual interés que la distribución geográfica de los casos, es el tipo de viviendas de los pacientes. En este sentido es necesario señalar que únicamente poseemos datos de algunos de los casos localizados en Barcelona - ciudad, lo cual no nos ha permitido obtener ningún porcentaje. No obstante, creemos poder generalizar lo siguiente:

El tipo de vivienda más frecuente cuenta con 3 ó 4 habitaciones y dispone de agua corriente y WC con descarga automática dentro de la casa; son muy pocos los pisos que, por su antigüedad, tienen agua de depósito, y muchos menos los que, todavía en la actualidad, conservan el WC fuera de la vivienda.

En lo que concierne a la higiene de dichas casas y de sus habitantes, los datos analizados señalan que la inmensa mayoría de ellos gozan de buenas condiciones de limpieza, mientras que sólo un número no significativo alcanza la categoría opuesta.

Asimismo, también en dichas viviendas son prácticamente nulos los casos de hacinamiento.

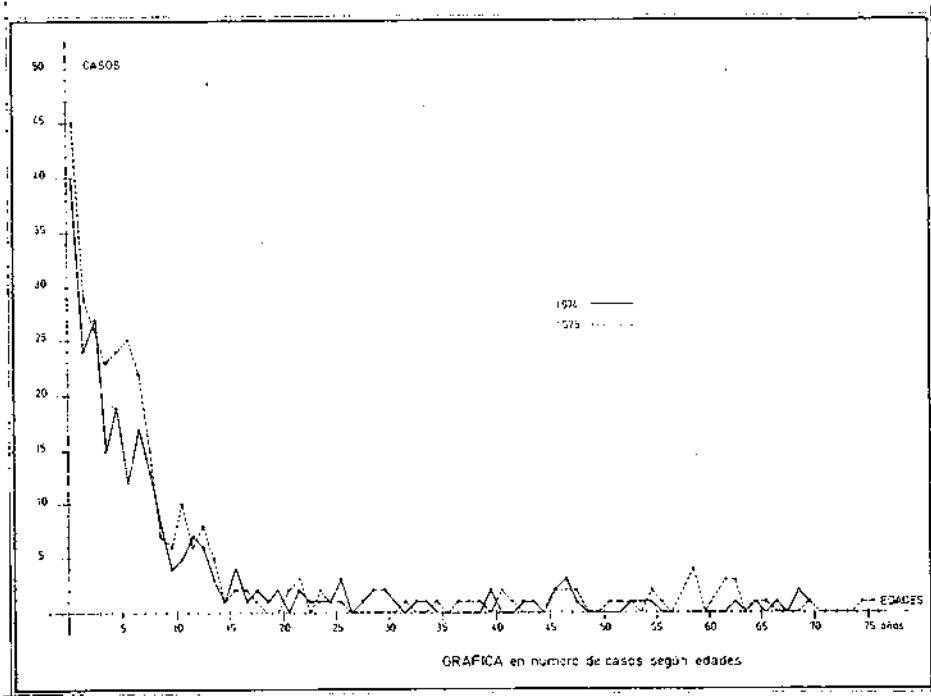
Por otra parte, puede decirse que la totalidad de las familias afectadas con casos de meningitis meningocócica, se emplazan dentro de un estamento obrero, mientras que son mínimos los casos declarados en el seno de familias de status social medio o elevado. Como consecuencia de ello, se observa que el nivel económico predominante es el moderado, siendo muy pocas las familias cuyas condiciones económicas son malas y todavía menor el número de familias de economía buena o muy buena.

Dado que en la actualidad nos encontramos en una época eminentemente de consumo, tal como se ha dicho ya en tantísimas ocasiones, todo nos induce a pensar que, prácticamente la totalidad de las fami-

lias afectadas gozarán de una alimentación suficientemente satisfactoria y podrán atender las necesidades de tipo vestuario, escolarización de los hijos, etc., si bien la asisten-

cia sanitaria está cubierta por el Seguro Obligatorio de Enfermedad.

Llegado a este punto, insistimos de nuevo en la falta de datos completos, por lo que se refiere a toda



esta serie de factores de tipo sociológico, debido a lo cual no hemos podido extraer cifras concretas, sino únicamente hacer algunas generalizaciones, las cuales podrán o no confirmarse en posteriores estudios.

Prosiguiendo con la exposición del tema, otro de los aspectos a destacar es la edad de los pacientes. Las gráficas de edades obtenidas en 1974 y 1975 son prácticamente superpo-

nibles y en ellas el punto máximo corresponde al período de lactancia (de 0 a 1 año), registrándose un 15 % en 1974 y un 16,19 % en el 75. La curva decrece progresivamente en el período de la infancia (de 1 a 12 años), pasando de 9,6 % en el 74 y 75 a un 2,8 % y 1,9 % respectivamente. De ahí en adelante, prosigue la gráfica casi sobre el eje de abscisas y con porcentajes próximos al 0 %.

Atendiendo a la distribución de los casos según el sexo, no se manifiesta ninguna diferencia significativa, tal como era ya de esperar, dando porcentajes del 60,4 % y 54,6 % de varones y del 39,6 % y 45,4 % en mujeres.

La asistencia sanitaria y aislamiento de los casos se encuentra bastante polarizada en la Residencia de la Seguridad Social y en el Hospital de Ntra. Sra. del Mar, abarcando entre ambos un porcentaje aproximado de 60 %. Les precede el Hospital Clínico (9,2 % en 74 y 4,6 % en 75). Sin embargo, todavía queda un 40 % aproximadamente que recibe asistencia en los diversos centros privados y no especializados que existen en nuestra ciudad. A la cabeza de todos ellos se sitúa el Hospital de San Juan de Dios, con 4,4 % y 12,9 %.

Creemos muy interesante destacar que, siendo Sabadell la población que en ambos años ha registrado mayor número de casos, éstos han sido todos asistidos en la Clínica Infantil del Niño Jesús, englobando, pues, el 100 % de los casos de aquella ciudad.

Finalmente, sólo un 1,2 % en el 74 y 0,32 % en el 75 fueron asistidos en sus domicilios.

Comentando globalmente la mortalidad, hay que señalar que en Barcelona, en 1974, un 15,15 % de los casos en ella registrados, y en 1975 un 7,7 % han fallecido. Respecto a los casos contabilizados en el resto de la provincia, el porcentaje de de-

funciones ha sido de 13 y 14 %. La mortalidad es, pues, relativamente baja.

Por último, la quimioprofilaxis que en los dos años se ha hecho a familiares y posibles contactos con el enfermo, ha demostrado ser insuficiente, quizá debido a la limitada duración de sus efectos, dándose casos, pasados unos meses, en familias afectadas ya con anterioridad y en algunas escuelas.

A la vista de todos estos datos, ¿qué hemos de pensar? Por el momento y de modo provisional, parecen existir unos focos de infección concretos y constantes, que coinciden con las zonas de más elevada densidad de población.

Por otro lado es la clase social obrera la más afectada. Pero, ¿por qué motivo? ¿Simplemente por ser la más numerosa? ¿O bien porque quizá las condiciones higiénicas no son todo lo satisfactorias que se creyera en un principio? ¿O por alguna otra causa?

Se impone, pues, en este sentido, la realización de un estudio más profundo que pueda aportar unos datos más esclarecedores y definitivos.

COMENTARIO FINAL

El clínico neurólogo o el epidemiólogo, puede declarar —todavía— lo siguiente:

- a) La persistencia de una endemia o de numerosos casos es-

porádicos en el habitat estudiado, no debe extrañar si media —entre otros— el factor de los «portadores de gérmenes».

- b) La ineficacia práctica de una campaña vacunal profiláctica, dependería fundamentalmente de la variedad de tipos de meningococos patógenos aislados.
- c) La quimioprofilaxis, instituida temporal y contingentemente, no suele bastar.
- d) Importa observar reglas de higiene personal complementarias.

Y es, ante todo, que la extinción de determinados focos no resulta fácil, las aglomeraciones de cualquier índole se imponen y los llamados exámenes de salud parecen utópicos.

Los facultativos, individualmente, no dictan medidas preventivas de ámbito familiar, laboral y cívico.

Fastidiaría, si más no, el hacerlo.

En una situación como la apuntada, la nuestra:

- a) El epidemiólogo tendría que recurrir al muestreo, en nú-

cleos selectivos, de dar con los portadores de gérmenes, analizando el moco nasofaríngeo.

- b) El clínico no debería prescindir de las normales o de las lógicas medidas higiénicas en el sano.
- c) Los diagnósticos han de formularse precozmente y la asistencia ha de efectuarse en hospitales idóneos al efecto.
- d) La quimioprofilaxis vigilada constituye un recurso de momento.
- e) Un régimen de coordinación hospitalaria precisa que evite la anarquía de propósitos.

Que no se advierta —obrando así— lo malo de una praxis al día y los contrastes sociales.

Nuestra época es de higiene y medicina social.

Una joven psicólogo, que se mueve en ámbitos médicos y un viejo neuroepidemiólogo —mancomunadamente— señalan una problemática de geografía médica en la Academia a la que corresponde analizarla.

OCASO Y VIGENCIA DE LOS MEDICAMENTOS DE LA SERIE ARSENICAL EN TERAPEUTICA

B. RODRIGUEZ ARIAS y M.^a CRISTINA ARMENTER FERRANDO
(Licenciado en Farmacia)

Es necesario buscar el origen del arsénico en terapéutica en la más remota antigüedad. Dioscórides parece ser el primero que lo utilizó en medicina.

En aquella época se conocían dos compuestos de arsénico, el rejalgar y el oropimente, muy eficaces para combatir el asma y afecciones cutáneas.

Telso y Galeno tuvieron también en cuenta los preparados del arsénico en el tratamiento de las afecciones broncopulmonares.

Sin embargo, al llegar a la Edad Media, el arsénico cayó en el olvido en cuanto a sus aplicaciones medicamentosas, quizá por ser utilizado como componente esencial de brebajes sospechosos.

No obstante, los árabes, principalmente Avicena, lo administraron en los procesos tumorales y como contraveneno en las picaduras de serpiente.

A finales del siglo XVII, el arsénico fue objeto de graves controversias. Gmelin, Pearson y más tarde Boudin, lucharon con ardor en su defensa. También la escuela inglesa contribuyó a ello y Fowler demostró los beneficios resultados que de la administración del arsénico podían esperarse.

El licor de Fowler resultó ser un medicamento específico en el tratamiento de la caquexia palustre, de la tuberculosis, de la anemia perniciosa progresiva y como estimulante gástrico.

En 1760 sólo se conocían los compuestos minerales del arsénico y gracias a Cadet, farmacéutico francés establecido en París, las preparaciones arsenicales experimentaron una nueva orientación. Descubrió el licor fumante que lleva su nombre y que adquiriría gran importancia.

Bunsen, investigando el licor de Cadet, preparó el ácido cacodílico,

en desuso hasta que el propio Bunsen probó la inocuidad de este medicamento.

Posteriormente, en el año 1896, Daulos dio a conocer los felices resultados que se obtenían en las enfermedades cutáneas, empleando esta medicación.

Gautier, en 1898, ensayó con éxito este mismo preparado en una joven tuberculosa que no toleraba el licor de Fowler.

Renaut, ya en el año 1889, había presentado una comunicación en la Real Academia de Medicina de París, en la que resaltaba los efectos maravillosos que las inyecciones subcutáneas y los lavados de cacodilato producían en la tuberculosis pulmonar y el 6 de junio del mismo año, el profesor Gautier mostró a la mencionada Academia, una interesante memoria sobre el cacodilato de sosa.

Desde esta fecha puede decirse que, gracias a Armando Gautier, el arsénico quedó definitivamente introducido en terapéutica.

Para la mejor exposición de los derivados arsenicales, los dividiremos según su aplicación clínica.

ARSENICALES EMPLEADOS COMO ROBORANTES

Los derivados del arsénico trivalentes o pentavalentes se han administrado durante mucho tiempo en clínica, para conseguir la recuperación de individuos depauperados.

Su modo de acción reside en inhibir las oxidaciones y procesos catabólicos, consiguiéndose con ello un predominio anabólico. De esta forma se logra un aumento de la cifra hemática, de hemoglobina y del número de eritrocitos y mejora el crecimiento orgánico en general y en especial el óseo.

Los primeros datos sistematizados y publicados sobre el aumento que se manifiesta en el crecimiento, al agregar al alimento pequeñas porciones de arseniato cálcico, se deben a Roussin, en el año 1863. Estos estudios hicieron sospechar que se debía a un aumento del apetito y a un más fácil depósito de grasas.

Sesenta años después, Vögtlin observó que el arsénico reacciona con el grupo sulfhidrilo o glutatona de las células y dificulta los procesos oxidativos de las mismas.

Para corroborar este concepto existen una serie de hechos, a saber:

El arsénico es capaz de disminuir e incluso neutralizar el supermetabolismo tiroidínico en las ratas, aumentando el contenido de glucógeno en hígado y músculos. La glutatona protege a las ratas frente a una dosis mortal de arsenito sódico o de un arsenical orgánico y por otra parte, se ha comprobado que los arseniatos inhiben enzimas como la nucleasa y la fosfatasa. Ejercen idéntica acción sobre los grupos sulfhidrilos de los sistemas piruvato-oxidasa y piruvato-dihidrogeno-

tétanos !



CON JERINGA Y AGUJA ESTERILES

**GAMMA GLOBULINA
HUBBER
ANTITETANICA**

DOSIS PROFILACTICA DE SEGURIDAD EN NIÑOS Y ADULTOS

(Véase mayor información al dorso)

GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA

Anticuerpos específicos homólogos

PRESENTACION Y FORMULA

Frasco con tapón de goma perforable, conteniendo globulina gamma humana equivalente a 500 U.I. de antitoxina tetánica. Adjunto una ampolla de disolvente especial. Se acompaña jeringuilla y aguja, estériles, para su aplicación, de un solo uso. P.V.P. 491,10 Ptas.

DOSEIFICACION

Profilaxis: El contenido de un frasco, 500 U.I., por vía intramuscular profunda en una sola inyección tanto en adultos como en niños. No existiendo problemas de dosificación estas dosis pueden ser aumentadas o reiteradas si se estima que hay grave peligro de contaminación o un tiempo de incubación muy prolongado.

Tratamiento: De 6.000 a 8.000 U.I., por vía intramuscular, dosis que pueden aumentarse o reiterarse según la gravedad del caso y siempre a juicio facultativo.

ADMINISTRACION

La vía de administración debe ser sólo la intramuscular profunda, debiendo cerciorarse de que la aguja no se encuentre en la luz de un vaso sanguíneo, aspirando ligeramente mediante el émbolo de la jeringa.

INDICACIONES

La inmunidad proporcionada por GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA se mantiene a niveles óptimos alrededor de 30 días, confiriendo una eficaz protección a los pacientes que presentan heridas o traumatismos con riesgo de contaminación.

Si se estima conveniente puede simultanearse su administración con anatoxina al objeto de conseguir una inmunidad activa que complemente a la pasiva proporcionada por la gamma globulina, debe en estos casos efectuarse la administración de la vacuna con distinta jeringuilla y en lugar alejado del que se ha practicado la inyección de gamma globulina.

En el tratamiento de la infección declarada, esta globulina gamma específica se ha mostrado altamente eficaz unida a las medidas terapéuticas clásicas, limpieza quirúrgica del foco, sedación, antibióticos, etc.

CONTRAINDICACIONES

No existen contraindicaciones.

EFECTOS SECUNDARIOS

La administración del preparado puede dar lugar en raras ocasiones a un cierto dolor local, en función de la sensibilidad del paciente, que cede espontáneamente en poco tiempo. Una ligera y leve reacción febril puede, asimismo, presentarse en casos esporádicos consecuentemente a la aplicación de esta fracción plasmática, sin que alcance más trascendencia ni obligue a tratamiento alguno.

El método de fraccionamiento empleado para la obtención de esta especialidad, así como las garantías y controles analíticos a que se somete a los donadores, eliminan totalmente el riesgo de transmisión de enfermedades víricas.

INCOMPATIBILIDADES

No existen incompatibilidades conocidas a la terapéutica con globulina gamma.

LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorio de Productos Biológicos y Farmacéuticos
Berlín, 38-48 - Tel. *321 72 00 - Barcelona-15 (España)

nasas, disminuyendo la oxidación pirúvica en el tejido cerebral.

El cacodilato sódico es capaz de bloquear la reproducción celular produciendo anormalidades en el núcleo, hecho que puede relacionarse con la carcinogénesis causada por los arsenicales.

En lo referente al crecimiento determinado por los arsenicales en curva de estímulo y al aumento en seres en pleno desarrollo, los estudios experimentales llevados a cabo en la Estación Experimental y Fisiología animal y alimentación de Budapest, en 1942, conducen a la conclusión de un notable aumento en el crecimiento de los huesos de cerdos y pollos, siempre que la alimentación tenga rico contenido proteico.

La acción hematopoyética debida a los arsenicales, sólo se obtiene al alcanzar dosis elevadas, cercanas a la tóxica. Actualmente la hepatoterapia como tratamiento de las anemias ha sustituido al arsénico en su función eritroestimulante.

Los arsenicales son capaces de producir reticulocitosis al actuar sobre la médula ósea, por acción de un mecanismo poco conocido.

Dosis pequeñas de derivados del arsénico estimulan las secreciones y la motilidad gástrica, incrementándose esta acción cuando se administra por vía parenteral.

Entre los derivados arsenicales utilizados como roborantes, señalaremos dos grandes grupos:

Compuestos inorgánicos trivalen-

tes y compuestos orgánicos de arsénico pentavalentes.

Compuestos inorgánicos trivalentes

Anhidrido arsenioso

Este producto es componente principal en muchas de las soluciones arsenicales introducidas en terapéutica.

La *Solución Arsenical de Fowler* o solución de arsenito potásico es un líquido de reacción alcalina que contiene un 1 % (p/p) de anhidrido arsenioso. Debe conservarse en recipientes bien cerrados, removiéndose con frecuencia y si se percibe en el fondo del frasco la formación de un sedimento el arsenito se transforma con el tiempo en arseniato, debido a la oxidación.

La dosis máxima del licor de Fowler es de 0,5 gramos, es decir, 20 gotas.

Más estables que el anterior son el *Licor de Boudin*, que contiene 0,1 % (p/p) de anhidrido arsenioso y el *Licor de Isnard*, con un contenido de 0,01 % del principio activo.

Otro compuesto de trióxido de arsénico, empleado desde antiguo, son los denominados *Gránulos de Dioscórides* que poseen un miligramo de anhidrido por gránulo.

El anhidrido arsenioso puede ser también administrado por solución inyectable que contenga 5 miligramos de trióxido de arsénico por mililitro.

Arseniato sódico

Se presenta en forma de cristales eflorescentes en el aire seco y deliquescentes en el húmedo. Es muy soluble en el agua y poco en el etanol.

La solución de arseniato sódico o *Solución Arsenical de Pearson*, es el derivado utilizado en farmacia. Contiene un 0,2 % (p/v) de arseniato sódico heptahidrato.

Otros compuestos inorgánicos que están prácticamente en desuso en la actualidad, son el arseniato de hierro, administrado bajo la forma farmacéutica de *Píldoras de Bielt* y el triyoduro de hierro, conocido como *Licor de Donovaní-Ferrari*.

En general no deben ser administrados por largo tiempo incluso a dosis terapéuticas, con el riesgo de aparición de signos de intolerancia, enrojecimientos, irritación gastrointestinal, eritemas, etc. Lo más adecuado es interrumpir la medicación en períodos determinados.

La administración del fármaco debe iniciarse por pequeñas dosis para favorecer la tolerancia progresiva del organismo.

Compuestos orgánicos pentavalentes

Entre los arsenicales orgánicos pentavalentes más empleados tradicionalmente como roborantes y en tratamiento de algunas afecciones dérmicas, deben mencionarse: el di-

metil arsinato sódico o cacodilato sódico, el metil arsinato sódico o arrenal y la sal monoamónica del ácido heptinocloro arsínico o solarson.

Cacodilato sódico. — Forma cristales incoloros deliquescentes, inodoros de sabor aliáceo, muy soluble en agua y alcohol.

Es bien tolerado por el organismo cuando se administra por vía rectal o por inyección subcutánea.

Ingerido por vía oral comunica olor aliáceo al aliento, orina y sudor. Otros efectos secundarios, consecuencia de la administración por vía gástrica, se manifiestan como zumbidos, vértigos y fiebre.

La dosis máxima es de 100 miligramos por vía oral y 200 miligramos por inyección subcutánea.

Las soluciones inyectables de cacodilato sódico, solo o asociado con otros roborantes en soluciones al 5-25 % (p/v), se preparan neutralizadas con ácidos inorgánicos u orgánicos hasta alcanzar el pH de 6,6.

Monometil arsinato sódico o arrenal. — Empleado como sucedáneo del cacodilato de sosa, es un arsenical pentavalente casi desprovisto de toxicidad.

Se presenta en forma de cristales transparentes, inodoros, de sabor alcalino, muy solubles en agua fría y caliente.

Ingerido por vía bucal no sufre descomposición alguna.

Las soluciones inyectables se preparan al 1-2-3 y 10 % en ampollas de 1 mililitro. La dosis máxima es de 100 miligramos.

Solarson. — Se administra en solución inyectable al 1 %, en solución fisiológica de cloruro sódico, vía subcutánea.

Como dato informativo diremos que en España no hay aguas con un contenido suficiente en arsénico que permita denominarlas aguas arsenicales, ya que las de Alhama de Aragón que son las que lo poseen en mayor cantidad, no sobrepasan el contenido de 3 miligramos por litro de ácido arsenioso.

En el extranjero, por ejemplo en la Bourboule, hay fuentes con 28 miligramos de arseniato sódico por litro, la de Roncegno, en el Tirol, posee 21 mg entre arsenito sódico y ácido arsenioso; en Durkheim, en Austria, contiene 17 mg por litro, etcétera.

Absorción, circulación y eliminación. — El arsénico abunda en extensión en la naturaleza y en pequeñas cantidades llega con la alimentación; el contenido normal en las vísceras puede valorarse alrededor de las 8 a 10 centésimas de mg por kg, es decir, de 80 a 100 γ , en las vísceras y sangre.

Al administrar medicamentos, aumenta este nivel: de 100 a 1.000 γ se presentan arsnemias de tipo te-

rapéutico sin manifestaciones tóxicas, pero de 1.000 γ por kg a cantidad superior, la sintomatología tóxica puede ya presentarse, pudiendo ser mortal si la cifra de arsénico administrado se duplica o triplica.

La absorción digestiva es buena para las soluciones y tanto más si son diluidas, pues en sustancias sólidas la acción irritante local puede provocar vómitos y diarreas con expulsión parcial del preparado de arsénico. Por inyección subcutánea o intramuscular, en soluciones isotónicas, además de absorberse bien no suelen ser dolorosas, sobre todo las formas orgánicas como cacodilatos y solarson.

El arsénico se distribuye por el organismo dejando rápidamente la corriente sanguínea y depositándose en los tejidos, tal vez en forma de tioarsenito proteínico. Se acumula principalmente en el hígado, el riñón, las paredes del conducto gastrointestinal, el bazo y los pulmones. Cantidades mucho menores se depositan en los músculos y en el tejido nervioso. En el pelo aparece dos semanas después de iniciarse su administración y también se observa acumulación de arsénico en los huesos, en los que se conserva por largo tiempo.

Los arsenicales se eliminan lentamente por orina y heces. La excreción renal comienza al cabo de 2-8 horas, pero la eliminación total se prolonga durante días. Esta lentitud puede provocar una acción tóxica acumulativa.

Acciones farmacológicas. — El arsénico inorgánico aplicado tópicamente, penetra en el epitelio, se absorbe lentamente y puede producir intoxicación total con necrosis y esfacelación.

Concretamente el anhídrido arsenioso, ejerce una acción cáustica y destructiva en los tejidos blandos sobre los que contacta. Si actúa sobre tejidos jóvenes, de gran reproducción celular, como ocurre en neoplasias y tumoraciones, la acción destructiva es todavía mayor.

Por este motivo, en el pasado, los arsenicales se incorporaban a las «pastas contra el cáncer» para destruir los tumores accesibles, pero los efectos de estos preparados son demasiado superficiales para alcanzar las células profundas y además, la ulceración que producen es un foco de complicaciones, por lo que en la actualidad han caído en desuso.

Acciones toxicológicas de los medicamentos que actúan sobre la nutrición. — La intoxicación arsenical depende en gran parte de la dosis administrada y del tipo de fármaco.

Los derivados inorgánicos poseen mayor toxicidad y a dosis de 1 a 5 cg de anhídrido arsenioso provoca una sintomatología aguda caracterizada por náuseas, vómitos, diarrea de tipo cólico riciforme, denominándose por ello cólera arsenical. Puede determinar un estado de colapso debido a la irritación intestinal y la consiguiente acción derivativa de sangre y líquidos en la zo-

na esplácnica, junto a la acción del arsénico como veneno capilar.

En el hígado se puede presentar hepatitis tóxica, ictericia y degeneración grasa, aunque este órgano parece protegerse hasta ciertos límites cuando el paciente se alimenta previamente con dieta proteica.

En el riñón puede causar graves lesiones por su acción sobre los capilares, túbulos y glomérulos. Se producen diversos grados de necrosis y degeneración tubular. La intoxicación se caracteriza por la oliguria, causada por la anhidremia resultante de la pérdida de líquidos por lechos capilares y la baja presión sanguínea.

En caso de intoxicación crónica son más frecuentes que en la aguda las neuritis, así la aparición de paresia y parálisis de los extensores, con lo que se produce el denominado «arrastre durante la marcha de la punta de los dedos». La avitaminosis predispone a este trastorno, principalmente la insuficiencia en vitamina B₁, B₆ y E.

Estas polineuritis arsenicales pueden regresar con el tiempo, bien sean en plazos de meses o años, gracias a la supresión total del tóxico, a la administración de vitaminas o a la aplicación de electroterapia galvánica.

También el empleo continuado de arsénico afecta a la médula ósea y altera la composición celular de la sangre. En la anemia perniciosa los megaloblastos son muy susceptibles en la acción del arsénico, por lo cual

se empleaba en el tratamiento de esta enfermedad.

Inhibe la producción excesiva de leucocitos y en el individuo normal, las dosis moderadas disminuyen el número de eritrocitos y las grandes cantidades, originan la aparición de megalocitos y microcitos.

Los arsenitos dificultan la síntesis de las porfirinas. Los efectos hematológicos son consecuencia de una absorción alterada de ácido fólico.

El uso prolongado de arsenicales provoca una proliferación anormal del epitelio e hiperpigmentación, dando lugar a una atrofia y degeneración. Las erupciones cutáneas son frecuentes en el tratamiento con derivados de arsénico, frente a la terapéutica antigua que los prescribía como vasodilatadores que por su acción sobre la piel producían la denominada tez de «leche y rosas».

Los arsenicales trivalentes administrados por vías generales alteran la reacción inflamatoria de la piel y ocasionan piodermitis.

Tolerancia. — Se ha podido comprobar una habituación arsenical en sujetos acostumbrados a ingerir arsénico. Desde antiguo, aldeanos del Tirol toman este alimento a fin de engordar y estar más aptos para el trabajo, llegando a ingerir hasta 30-40 cg sin síntomas agudos de intoxicación.

La interpretación de este hecho ha sido estudiada en diversos trabajos, llegándose a determinar que la mucosa digestiva adquiere una

cierta resistencia ante la toma repetida de arsénico, con lo que se explica la ausencia de lesiones irritativas y ulcerosas. La absorción se hace más lenta y aumenta también la resistencia de todos los órganos al arsénico absorbido.

Tratamiento de la intoxicación arsenical. — Se prescribe un lavado gástrico con suspensiones acuosas de óxido de magnesio, hidrato férrico, carbón animal o leche y posteriormente, la administración de un purgante.

Por los estudios de Peters (1945-1946) se ha demostrado que el arsénico interfiere en el sistema enzimático pirúvico y en este sentido, los autores ingleses comprobaron la inactivación de un gas vesicante de naturaleza arsenical, la lewisita, mediante el dimercaprol o BAL, que a pesar de poseer una cierta toxicidad, marca una nueva etapa en el tratamiento de la intoxicación por arsenicales orgánicos o inorgánicos, tanto en forma aguda o crónica.

La mejoría clínica se observa en un plazo de 1 a 3 días y el restablecimiento completo en 1 a 3 semanas.

QUIMIOTERAPIA ARSENICAL

La quimioterapia arsenical supuso un éxito terapéutico de primer orden, marcando una etapa fundamental en el tratamiento de las enfermedades parasitarias.

Desde el siglo xv en que se difundió la sífilis por Europa, se empezaron a utilizar empíricamente como antisifilíticos el mercurio y sus derivados, pero a principios del siglo xx, concretamente en el año 1907, Ehrlich comenzó sus estudios con los arsenicales que le condujeron al descubrimiento del Salvarsán en 1909, quedando ya los compuestos mercuriales relegados a un segundo término y poco después definitivamente abandonados.

El Salvarsán fue ensayado con gran éxito por vez primera en la clínica del Profesor Konrad Alt de Franfort, en el año 1910.

A diferencia de otros fármacos antisifilíticos, el arsénico se comporta como antiprotozoario característico, en tanto que la penicilina, por ejemplo, es esencialmente antibacteriana.

Los arsenicales actúan también con eficacia notoria en otro tipo de enfermedades, a saber: fiebre recurrente; angina de Vincent; carbunco; botón de Oriente o leishmaniosis; enfermedad del sueño o tripanosomiasis; amebiasis; enteritis parasitarias y ciertas infecciones urinarias.

Los derivados del arsénico utilizados en quimioterapia son orgánicos, de la serie aromática y de origen sintético. En unos, el arsénico actúa como elemento trivalente y en otros, como pentavalente.

Se ha investigado el mecanismo mediante el cual, los arsenicales orgánicos actúan de forma parasiticida.

Ehrlich afirmaba que la Arsfenamina tenía acción letal directa sobre el parásito y que de alguna manera los tejidos del huésped contribuían a reforzar la acción.

El papel desempeñado por el huésped fue demostrado posteriormente por Vöegtlin, Smith, Rosenthal y colaboradores, quienes indicaron que las Arsfenaminas tienen que convertirse en arsenóxidos para matar a los parásitos.

Esta reducción no es indispensable que se verifique en los tejidos del huésped, así por ejemplo, los arsenicales pentavalentes de uso tópico destruyen el *trichomonas vaginalis* y las monilias, sin embargo, in vitro, los arsenicales pentavalentes no afectan a los tripanosomas y la reducción en el huésped es una condición obligatoria de su acción parasiticida.

Se ha confirmado la hipótesis de que la acción letal de los arsenicales se efectúa mediante la inhibición de los enzimas sulfhidrúlicos.

Algunos parásitos, especialmente los tripanosomas, se vuelven resistentes a los arsenicales orgánicos, fenómeno que se debe a disminución de la permeabilidad para el compuesto arsenical utilizado. Los tripanosomas resistentes se combinan más lentamente con los arsenóxidos que los parásitos sensibles, pero la muerte del parásito requiere en ambos casos la combinación de cantidades iguales del fármaco.

La acción selectiva de los arsenicales para el parásito deriva proba

blemente de varias causas: en primer lugar, los arsenóxidos podrían tener la facultad de penetrar con más facilidad en el parásito que en las células de los tejidos del mamífero. En segundo lugar, los enzimas sulfhidrúlicos del parásito pueden ser más susceptibles que los de los parásitos resistentes o los del huésped. Finalmente, los tejidos de los mamíferos oxidan con mayor rapidez que el parásito el arsénico intracelular, transformándolo en ácido arsónico inactivo.

Mencionaremos seguidamente los principales preparados arsenicales usados en clínica.

Arsenicales pentavalentes

El *arsanilato sódico* o *Atoxil* fue el primero en obtenerse, gracias a Bechamp en el año 1863, al calentar ácido arsénico con anilina.

En el año 1902, Bhumenthal lo introdujo en terapéutica.

Aún cuando es muy rico en arsénico (37,69 %) es cuarenta veces menos tóxico que los preparados minerales, por dejar en libertad el principio activo de un modo lento y progresivo.

No se debe administrar por vía oral ya que se descompone en el estómago; la vía de elección es la parenteral, por inyección hipodérmica.

Es activo y específico en la enfermedad del sueño aunque también se utilizó contra la sífilis.

A pesar de su aparente escasa toxicidad, se han descrito frecuentes lesiones en el nervio óptico y por ello ha caído en desuso.

Por acetilación del arsanilato sódico, Ehrlich sintetizó el *acetilatoxil* o *Arsacetina* e introduciendo un grupo benzofulfónico, Mouneyrat obtuvo la *Hectina*, de menor toxicidad que el derivado primitivo.

La *Arsacetina* y la *Hectina* se utilizaron en el tratamiento de la sífilis por obrar a dosis relativamente débiles y eliminarse rápidamente. Se aconsejaba también su uso en casos de epilepsia y en ciertas infecciones, como el paludismo. Ambos, no se emplean en la quimioterapia actual.

También para tratar la sífilis se introdujo por Lecapère el *Acetilar-sán*, con un contenido del 21 % de arsénico. Carece de las propiedades tóxicas de los anteriores y su inyección es indolora.

Más interés dentro de estos arsenicales pentavalentes tienen los fármacos que describimos a continuación:

Treparsol. — Es un derivado formilico del ácido arsínico.

Fue ensayado por Clément-Simon y puede ser administrado por vía gástrica, finalidad que perseguía su autor.

Por su neurotropismo se ha utilizado en el tratamiento de ciertas formas neurosifilíticas.

Acetarsona o *Stovarsol*. — Fue sintetizado por Fourneau y era admi-

nistrado con el mismo objetivo que el fármaco anterior.

Actualmente se utiliza por su acción amebicida, actuando tanto en las formas agudas como en las crónicas de la enfermedad y muchas veces conduce a la curación total. Sin embargo, aunque es eficaz frente a los trofozoitos y quistes intestinales, no actúa en las formas extraintestinales, por ejemplo en los abscesos hepáticos.

Se administra en forma de comprimidos.

También presenta acción tricomonacida y en este caso se administra como comprimido vaginal.

Otros amebicidas y tricomonacidas empleados asimismo en la actualidad son la Carbasona y el Glicobiarsol.

La *Carbasona* o ácido 4-carbaminofenilarsónico fue preparado originalmente por Ehrlich y recomendado por primera vez para el tratamiento de la amebiasis por Anderson y Reed, en el año 1931.

Este derivado es más potente que el *Stovarsol* y contiene un 28 % de arsénico.

Su actividad «in vitro» no es muy elevada y el derivado trivalente, el óxido de carbasona, es más activo por uno o dos órdenes de magnitud. En consecuencia, es posible que la reducción del compuesto originario pentavalente, explique por lo menos en parte la eficacia de la Carbasona en la amebiasis clínica.

La acción del medicamento sobre las formas móviles del parásito no es muy rápida y no tiene valor en el tratamiento de la amebiasis extraintestinal.

La Carbasona se absorbe fácilmente tras la administración bucal y se excreta lentamente por la orina. Son imprescindibles, por lo tanto, los periodos de descanso durante el tratamiento para evitar los efectos tóxicos por acumulación.

La Carbasona es uno de los arsenicales orgánicos menos nocivos y los efectos secundarios que pueden aparecer, como exantemas de diversa intensidad, ligeros vómitos, náuseas, diarrea y vagos dolores intestinales, son por lo común leves.

Los principales preparados son tabletas de 250 mg de principio activo y cápsulas con el mismo contenido.

Frente al *Trichomonas vaginalis* se aplica localmente como óvulos vaginales, por ejemplo, de 130 mg del compuesto.

El *Glicobiarsol* fue estudiado por vez primera en Alemania y utilizado en Estados Unidos como resultado de las investigaciones experimentales de Berberian y cols. en el año 1950.

Este compuesto es el glicolilarsanilato de bismuto y contiene 15 % de arsénico.

Tampoco tiene eficacia en las infecciones extraintestinales.

Se administra por vía bucal y por ser casi insoluble, se elimina en gran proporción por las heces.

Posee pocos efectos secundarios, aunque se han registrado casos aislados de encefalitis, dermatitis exfoliativa y agranulocitosis, a causa de la pequeña proporción de fármaco que se absorbe y pasa a la circulación.

Su principal eficacia reside en el tratamiento de la amebiasis subaguda y crónica, en vaginitis por *Trichomonas* y por *Monilias*. Es de poco valor en las amebiasis agudas y en la hepatitis amebiana.

Se administra en tabletas de 500 miligramos de principio activo para la amebiasis y en óvulos de 250 mg de medicamento para la vaginitis.

Otro compuesto activo frente a la vaginitis por *Trichomonas* es el *Aldarsona*.

La *Triparsamida*, es de procedencia norteamericana y se introdujo en terapéutica por su neurotropismo en la enfermedad de la sífilis.

Contiene un 25 % de arsénico y es un polvo blanco cristalino.

Actualmente se utiliza para combatir la enfermedad del sueño.

Su actividad tripanocida es moderada y su principal valor estriba en su capacidad de penetración en el líquido cefalorraquídeo, logrando remitir la enfermedad en fase avanzada.

Se conocen la existencia de cepas de *Tripanosoma gambiense* resistentes al fármaco y por esta causa y por la posibilidad de ocasionar ceguera, la *Triparsamida* ha sido en

gran parte sustituida por el *Melarsoprol*, que estudiaremos entre los derivados trivalentes.

En casos excepcionales, se puede asociar a la *Pentamidina* o *Suramina* para tratar pacientes de estado general poco favorable.

Se administra por vía intravenosa, en dosis de 2 g en 10 ml de agua. En los niños se presenta intolerancia.

Por vía bucal es poco activa y provoca irritación del tracto intestinal. Puede ocasionar formas de resistencia cruzada con la mayor parte de arsenicales orgánicos.

Acciones farmacológicas y toxicología clínica

Como los arsenicales inorgánicos provocan necrosis local de los tejidos. Los compuestos más solubles son menos tóxicos localmente, así la *Triparsamida* no causa irritación local, es soluble y se absorbe rápidamente.

A dosis terapéuticas, los efectos de estos arsenicales sobre la circulación varían con el medicamento. Después de la administración de *Triparsamida* por vía intravenosa, la aparición inmediata de una reacción angioneurótica, similar al estado de choque, es poco frecuente. Esta reacción ocurre con demasiada rapidez para poder atribuirse a la fracción arsenical del compuesto.

Respecto al aparato gastrointestinal, aparece después de 4 a 12 ho-

ras de la inyección, un síndrome formado por náuseas, vómitos, diarreas y cefalalgia. Su frecuencia es mínima con los arsenicales pentavalentes y se debe a la fracción arsénico activo del medicamento.

Los efectos renales, son siempre pasajeros como leve albuminuria y un aumento ligero de la urea sanguínea.

La frecuencia de dermatitis por el uso de preparados pentavalentes es baja y las reacciones son en general benignas. No hay correlación directa entre la reactividad del arsénico y la frecuencia de tales lesiones, de suerte que la hipersensibilidad cutánea es determinada por factores distintos a la simple presencia del arsénico.

De todos los arsenicales orgánicos, sólo la Triparsamida provoca, a dosis terapéuticas, numerosas complicaciones nerviosas, primordialmente visuales. Antes se creía que la toxicidad oftálmica se debía al grupo amino en posición para; el Carbasón y el Glicobiarsol poseen un grupo para-amino sustituido y no causan lesión óptica, mientras el arsenilato de sodio sí la produce.

Estos trastornos de la visión (deslumbramiento o centelleo), persisten durante días o semanas. En cosa de un tercio de los casos, la exploración descubre reducción concéntrica de los campos visuales, la cual puede progresar hasta la ceguera si no se interrumpe el tratamiento. En algunos pacientes la ceguera se produce de manera súbita, en particu-

lar si ya están lesionados los nervios ópticos. Por lo tanto, la atrofia de estos nervios se considera comúnmente como contraindicación para el uso de Triparsamida.

Las alteraciones sanguíneas y de la médula ósea son muy graves, pero afortunadamente son raras. Se han visto algunos casos de agranulocitosis debidos al Glicobiarsol, el único arsenical oficial que en dosis terapéuticas ha provocado discrasias sanguíneas.

La Triparsamida es también el único arsenical oficial que puede causar, a dosis clínicas, trastornos hepáticos. La lesión afecta por lo general al parénquima hepático, pero en algunos casos el cuadro clínico se asemeja a la oclusión del colédoco. Las lesiones principales son pericolangitis y trombos de bilis en los conductos bilíferos.

Absorción, distribución y excreción

Aunque ya hemos indicado estos procesos en cada caso concreto, señalaremos que la absorción de los arsenicales pentavalentes es muy variada, pero en ninguno de ellos es completa.

La Carbasona se absorbe en grado suficiente para que pueda darse por vía bucal. En el intestino queda la cantidad no absorbida, suficiente para que el fármaco sea eficaz contra parásitos intestinales.

La Triparsamida se absorbe en el tubo intestinal.

Arsenicales trivalentes

Son los medicamentos de tratamiento antisifilítico de fondo.

Como nombramos al principio, Ehrlich y Hata introdujeron el Salvarsán, en el año 1909, del que derivan otros importantes fármacos.

El estudio metódico de Ehrlich, basado en su doctrina quimioterápica y de la fijación, le llevó a ensayar hasta 606 cuerpos experimentalmente, hasta obtener la esterilización de la sífilis del conejo con un cuerpo poco o nada tóxico, como decía él, parasitótropo y no organótropo.

Para ello, partió del principio de buscar por deducción compuestos de arsénico trivalente, que creía menos peligrosos que los de la molécula menos estable del arsénico pentavalente.

Del ácido arsínico pasó, por reducción, al óxido aminofenilarsínico, así el arsénico se transforma de pentavalente a trivalente y reducido a su vez, agrupa dos moléculas, dando lugar al 606, del cual el clorhidrato es el *Arsenobenzol* o *Arsfenamina* o *Salvarsán* que contiene 31,5 % de arsénico.

Este producto tiene reacción ácida y es preciso neutralizarlo con sosa para ser administrado. La neutralización fue al principio extemporánea y posteriormente dio lugar a preparados alcalinizados previamente, en forma de Salvarsán sódico.

Aunque muy activo, es realmente tóxico, y su inyección da fuertes reacciones dolorosas.

Para resolver estos inconvenientes Ehrlich siguió buscando nuevos cuerpos, hasta encontrar el 914 ó *Neoarsenobenzol* o *Neosalvarsán* o *Neoarsfenamina*, que se obtiene al añadir el sulfoxilato sódico al Salvarsán. El 914 contiene 32 % de arsénico y es también una sustancia sólida, amarillenta, soluble en agua e inyectable intravenosamente sin necesidad de operaciones previas por ser neutras sus disoluciones.

Pensando en la apetencia de la plata por el sistema nervioso, Kolle obtuvo el *Silversalvarsán* y el *Silverneosalvarsán* que hoy en día tampoco se utilizan en terapéutica y que en algún caso pudieron crear un cuadro de argirosis.

La plata reforzaba la acción quimioterápica del arsénico y además había una acción directa treponémica por parte de aquélla.

Continuando con la serie de los salvarsanes, se sintetizaron el *Saivarsanlactosa*, que cumple las indicaciones cuando los otros medicamentos producían accidentes de tipo nitroide o anafiláctico, y el *Sulfoxil-salvarsán* con un 20 % de arsénico.

Con el fin de poderse administrar por inyección intramuscular o subcutánea, Kolle introdujo un nuevo medicamento, el *Miosalvarsán* o *Sulfoarsenol* y posteriormente, se utilizó el *Solusalvarsán* que químicamente corresponde al diacetilaminoxarsenobenzol glicolato sódico.

Ehrlich, en su afán de buscar el medicamento ideal para combatir la sífilis, ensayó un nuevo fármaco, el

Arsenóido, pero rehusó su empleo terapéutico por creer que era demasiado tóxico.

Tatum y Cooper, en el año 1933, reinvestigaron sus propiedades, demostrando que era activo a dosis más bajas que el Neosalvarsán y menos tóxico por su rapidez de excreción.

A parte de esta serie se hicieron otros productos antisifilíticos derivados del núcleo arsenobenzólico, como el *Galil* de Mouneyrat (tetraoxidifosfotetraaminoarsenobenceno) y el *Luargol* (arsenobenzol combinado con bromo y plata).

Los salvarsanes son también activos en las enfermedades citadas anteriormente: botón de Oriente, carbuncosis, fiebre recurrente, etc.

Absorción y eliminación

Por vía oral, los arsenicales se absorben lentamente y la eliminación se lleva a cabo de una manera regular.

Por el contrario, cuando la administración es por vía intravenosa, la absorción es rápida y la eliminación es brusca y masiva en las dos primeras horas. En la inyección intramuscular, la eliminación es más lenta y su acción es más continua y completa.

Por este motivo, es necesario acudir a la inyección cuando se busca una suficiente saturación en ataque de fondo antisifilítico, ya que como indicamos, la ingestión digestiva es lenta.

Mecanismo de acción de los arsenicales trivalentes

La actividad del medicamento no depende de la cantidad de arsénico, sino de la composición de la molécula, a la cual va unido el arsénico.

Debe tenerse en cuenta para la dosificación que la actividad no es proporcional a la dosis.

En general, no es necesario llegar a dosis máximas para obtener resultados máximos, las dosis medias son suficientes y permiten sostener durante más largo tiempo el tratamiento sin que aparezca arsenorre-sistencia.

Los arsenicales trivalentes de la serie del Salvarsán se convierten en arsenóxidos por oxidación. Ya «in vitro» el Salvarsán posee acción tripanosomicida, si bien le aventaja el arsenóido. Estos arsenicales experimentan una reducción previa a favor de los radicales sulfhidrilos de los tripanosomas, resultando así interferidos estos activadores de los procesos metabólicos de los mencionados tripanosomas.

Este mecanismo de acción permite demostrar que «in vitro» la acción tripanosomicida se atenúa o impide, agregando al medio radicales —SH y por otra parte, estas tioarsinas pueden dar por hidrólisis el arsenóido que refuerza la acción bactericida.

Anulados los grupos sulfhidrilos, se perturba el metabolismo de los

tripanosomas y la acción bacterios-tática surge rápidamente.

En tanto que el tripanosoma es capaz de producir arsenóxido a partir del salvarsán, las espiroquetas de la sífilis no poseen esta propiedad y para explicar el cambio salvarsán-arsenóxido, es preciso tener en cuenta la intervención de las células de los tejidos o de las sustancias de los medios de cultivo.

Acciones farmacológicas y toxicológicas de las salvarsanes

El estudio de la farmacología humana de los arsenicales, se reduce esencialmente a un trabajo de toxicología.

Una vez absorbido el compuesto arsenical es captado principalmente por el retículo endotelial. El estímulo del reticuloendotelio se debe a la linfocitosis y monocitosis que se produce después de la inyección (Donath, 1926). Este hecho ha sido demostrado al comprobar la disminución del efecto curativo del salvarsán en las tripanosomiasis del ratón al que se le había extirpado el bazo o bloqueado el retículo endotelial por sacarato de hierro.

A dosis elevadas, los efectos de los arsenicales orgánicos trivalentes sobre los capilares, vasos de resistencia y corazón son muy parecidos a los de los arsenicales inorgánicos. A dosis terapéuticas, las arsfenaminas pueden ocasionar la llamada crisis nitritoide, atribuida a la floculación de las proteínas plasmáticas.

Después de la administración de los arsenicales antiluéticos, se han observado algunos casos de púrpura hemorrágica.

Su acción sobre el aparato gastrointestinal es superponible a la ejercida por los arsenicales pentavalentes, aunque la frecuencia es mayor en el caso de los trivalentes.

En el sistema nervioso, una complicación ocasional debida a la administración de estos fármacos, es la polineuritis cuya incidencia ha disminuido con los medicamentos arsenicales actuales.

Las arsfenaminas son tóxicas para la médula ósea y capaces de causar la muerte por agranulocitosis, trombocitopenia y anemia aplásica.

La lesión hepática, es también una consecuencia común del tratamiento antisifilítico con arsenicales trivalentes.

A modo de conclusión señalaremos que los arsenobenzoles son muy efectivos en la sífilis primaria, secundaria y terciaria, con acciones semejantes a las de la penicilina, pero los resultados son inferiores, lo que obliga a realizar múltiples series de arsénico junto con otros metales pesados para conseguir la remisión del proceso. Por este motivo la penicilina y los antibióticos en general han pasado a ocupar un primer plano en la terapéutica antisifilítica.

También los arsenicales fueron de uso frecuente en el tratamiento antituberculoso, como se deduce en la introducción de este trabajo, pero

asimismo, han sido sustituidos por otros medicamentos más específicos.

Finalmente, destacaremos un compuesto de arsénico trivalente, ajeno a las series salvarsánicas, el *Melarsoprol*, de actividad tripanocida.

Friedheim lo dio a conocer en el año 1940 y todavía está vigente en la actualidad.

Se administra en solución estéril al 3,6 % (p/v) en propilenglicol, por vía intravenosa y la dosis varía según la edad y estado del paciente.

En el líquido cefalorraquídeo penetra una pequeña pero apreciable cantidad de medicamento y tiene efecto letal sobre los tripanosomas que infectan el sistema nervioso.

La sustancia se excreta con rapidez y su acción profiláctica dura pocos días.

Durante el tratamiento con *Melarsopol*, se presentan frecuentes efectos secundarios.

La encefalopatía reaccional es el más frecuente de estos efectos que suele aparecer a los tres días de la terapéutica y remite a continuación. Esta complicación a veces llega a ser mortal.

En algunos casos se producen cólicos y vómitos abdominales y en ocasiones es necesario modificar el tratamiento por la aparición de cilindruria o de signos de trastornos hepáticos.

A pesar de ello, el *Melarsoprol* es el mejor fármaco para tratar la fase meningoencefálica de la tripanosomiasis humana, aunque sólo debe ser administrado a pacientes que

estén bajo la vigilancia médica en hospital.

Un derivado hidrosoluble del *Melarsoprol* es el *Melarsonil*, empleado también para combatir la tripanosomiasis humana, sin embargo, los resultados obtenidos han sido inferiores a los de aquél.

Sólo nos resta decir que muchos de los productos oficiales que constan en las Farmacopeas, difícilmente se podrían preparar hoy día por carencia de los productos básicos.

También es cierto que fármacos sintetizados por la industria químico-farmacéutica han sido relegados al olvido por no considerarlos convenientes o rentables, siendo así que algunas de las especialidades que todavía se encuentran en el mercado, no son las óptimas desde el punto de vista de los eventuales efectos secundarios tóxicos.

En estas condiciones tendríamos que recurrir a la fórmula oficial, pero si como ya hemos indicado, el farmacéutico tiene dificultad en encontrar los principios activos y prepararlos, los laboratorios no suministran y el clínico ha perdido el hábito de prescribir por su cuenta, es muy posible, que muchos de los medicamentos hayan caído en desuso, más por motivos adventicios y secundarios que por su auténtica eficacia.

SINTESIS TERAPEUTICA

Los médicos —sobre todo internistas, pediatras dermosifiliógrafos,

neurólogos y psiquiatras— habrían de recurrir, eventualmente, a bastantes fármacos de la serie arsenical, sin desdoro y sin miedo.

La frivolidad de ciertas modas en el viejo arte de prescribir —selectivamente fármacos— cuadra bien en los ambientes industriales, pero no en el clínico «vera efigies».

Dado lo cual, quienes recurren —en el momento de convenir, teórica y prácticamente— a un viejo y desusado medicamento, suelen acertar, de valorar su eficacia, de no obedecer a un capricho y de rehuir la desorientación básica.

Así las cosas, del grupo de arsenicales utilizados por nuestros abuelos, nuestros padres y algunos de los hijos que viven, cabría prescribir, hoy día, los siguientes:

- a) El cacodilato sódico, el arreñal y sucedáneos, por ejemplo, en forma de vinos o de inyectables llamados «tónicos», con o sin bromo, iodo, fósforo y estriquina.
- b) El cacodilato sódico, a la dosis de 1 a 2 g y en solución acuosa inyectable, administrada por vía endovenosa, en los cuadros involutivos encefalopáticos, más bien parkinsonianos, o en encefalopatías post-infecciosas.
- c) Los primitivos salvarsanes, en determinadas neurosífilis o en afecciones parasitarias del neuroeje.

Más de una temida resistencia terapéutica se observa de vez en cuando y el 606 ó 914 tienen su indicación favorable entonces.

No debe admitirse —en líneas generales— que los efectos colaterales nocivos de todos estos medicamentos superen a los de los más nuevos.

Naturalmente, siempre y cuando se siente bien la indicación y se empleen de modo adecuado.

Esto obliga a más trabajo en la consulta, con retorno a una actividad más individual, más humana, más fiel al arte de curar.

La poderosa industria químico-farmacéutica —por importantes que sean las razones de tipo político, financiero y práctico— no ha de tender a la supresión absoluta —en sus catálogos— de los fármacos arcaicos o de los menos rentables, si se estiman útiles.

Aparte de los que quepa preparar en una indiscutible oficina de farmacia.

Vayamos a la zaga de hermanar tradición y progreso, de actuar a lo individual o a lo colectivo y de que las empresas no vulneren o coarten la normal libertad de una indicación terapéutica.

Ha de privar el respeto interprofesional e intercívico.

Por eso una farmacéutico y un médico de edades opuestas hemos querido abordar este problema en un aula de cultura médica, legendaria y vigente en su contextura.

BIBLIOGRAFIA

- BURN, J. H.: Avances en Farmacología y Terapéutica. Madrid, 1948.
- DEL POZO, A.: Farmacia Galénica Especial. Barcelona, 1971.
- Dictionnaire Vidal. París, 1975.
- Farmacopea Española, 8.ª y 9.ª edición.
- Formulario Astier. Edición española, 1928.
- Formulario Astier. 5.ª edición, 1918.
- GOODMAN, L. S. y GILMAN, A.: Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México, 1974.
- GUERRA, F.: Manual de Farmacología. México, 1951.
- KUSCHINSKY y LÜLLMANN: Manual de Farmacología. Barcelona, 1967.
- LECLERC, M. J.: Formulaire Pharmaceutique. París, 1965.
- LEWIS: Introduction to Pharmacology. London, 1965.
- MAS, J.: Medicamentos Arsenicales Orgánicos Antituberculosos. Madrid, 1910.
- ORFILA, M.: Socorros que se han de dar a los enfermos o asfixiados. Madrid, 1818.
- ORFILA, M.: Tratado completo de Toxicología. Madrid, 1845.
- SHEFFLER: Les Médicaments en Clinique. París, 1912.
- The Extra Pharmacopea Martindale, Vol. 1, 24.ª edición. London, 1958.
- VELÁZQUEZ, L.: Terapéutica y Farmacología. Barcelona-Madrid, 1955.

C

¿QUE FARMACOS MERCURIALES PODRIAN SER UTILES TODAVIA?

B. RODRIGUEZ ARIAS y M.^a DE LOS ANGELES CALVO TORRAS
(Licenciado en Farmacia)

Los derivados del mercurio se pueden clasificar principalmente en tres grandes grupos:

- Diuréticos mercuriales.
- Purgantes de acción química.
- Acción antiséptica.

DIURETICOS MERCURIALES

Hacia el año 1920 se introdujo en terapéutica el Salyrgan o mersalilo que inició la serie de órgano-mercuriales sintéticos de acción diurética acusada y de toxicidad relativamente baja. Hasta la introducción, en la última década, de los diuréticos sulfonamídicos, los mercuriales orgánicos han sido los más potentes administrados en terapéutica.

Los derivados más utilizados son mercuripropilamidas de ácidos mono o dibásicos, con mercurio diva-

lente. La vía de administración preferente es la parenteral, en forma de sales sódicas. Todos ellos se asocian a la teofilina, excepto la mercaptomerina que se asocia a veces al tioglicolato sódico.

La dosis de base púrica, que sería en sí, demasiado pequeña para ejercer acción diurética alguna, facilita la absorción del mercurial y acelera su excreción, disminuyendo con ello la toxicidad.

La acción diurética de los órgano-mercuriales es muy marcada al administrarlo por vía intramuscular o intravenosa, dependiendo principalmente del mercurio de valencia (II). Una sola inyección puede provocar la eliminación de catorce litros de orina en una persona normal o edematosa.

La diuresis se inicia a las dos o tres horas de la administración y persiste durante doce o veinticuatro horas con un efecto máximo a las seis u ocho horas.

Los diuréticos mercuriales provocan la excreción de agua y electrolitos, principalmente cloro y sodio, con predominio del primero, que se elimina combinado con potasio y amonio. Se puede provocar una alcalosis hipoclorémica caracterizada por la falta de respuesta a los propios derivados mercuriales.

El equilibrio iónico normal se restablece mediante la administración de sales acidificantes, como el cloruro amónico, que potencian la acción de los compuestos del mercurio provocando el incremento de la ionización a nivel renal.

Por acumulación con la administración demasiado frecuente de derivados o en casos de insuficiencia renal, se puede provocar una intoxicación mercurial.

MERSALILO, MERSALYL, MERSALYL SODIUM, SALYRGAN

El Mersalilo, es el salicil (3-hidroximercuri - 2 - metoxi - propilamida) - 0 - acetato sódico.

Se presenta como un polvo cristalino, blanco, inodoro y con sabor amargo. Por acción de la luz se descompone fácilmente y en soluciones acuosas da alcalinidad al tornasol. Es ligeramente delicuescente. Se solubiliza en una parte de agua y en dos de etanol al 95 %.

En soluciones acuosas es incompatible con metales pesados, ácidos y reductores. En presencia de clo-

ruro sódico y otras sales, se descompone dando lugar a sustancias tóxicas. Esta descomposición se evita con la adición de teofilina.

Algunas farmacopeas, la británica por ejemplo, incluyen el mersalilo ácido, muy poco soluble en agua y en ácidos diluidos pero fácilmente soluble en soluciones de hidróxido sódico, dando lugar a la formación de mersalilo sódico.

Formas de administración

Los inyectables de mersalilo y teofilina contienen un 10 % de ácido y un 5 % de teofilina a pH 7,5 - 8,5.

Deben esterilizarse por filtración y evitar que el líquido se ponga en contacto con metales durante los procesos de elaboración.

En general se preparan ampollas de 1 y 2 ml. La dosis corriente corresponde a 1 ml (100 mg de mersalilo y 50 mg de teofilina) administrado de una a tres veces por semana.

Las soluciones de Mersalilo sódico a pH 9,0 pueden esterilizarse a 110° C durante 20 minutos.

MERCUROFILINA, NOVURIT

La Mercurofilina, es una mezcla equimolecular de la sal sódica del ácido N 3 (Hidroximercuri) - 2 - metoxipropil - canfórico y de teofilina.

Se presenta como un polvo blan-

co o ligeramente amarillento, inodoro, algo higroscópico que oscurece lentamente por la acción de la luz.

Formas de administración

La inyección de Mercurofilina, se prepara en solución estéril con 135 miligramos de producto en 1 ó 2 ml. Por lo general contiene un exceso de teofilina y el pH es de 7,5-9,0. Para evitar que la inyección sea dolorosa se suele añadir alcohol benzílico que actúa también como conservador.

Se pueden administrar comprimidos con un contenido de 100 mg por unidad.

MERALURIDA

Químicamente es una mezcla equimolecular de metoxihidroximercuri-propilsuccinilurea y teofilina.

Se presenta como un polvo blanco que oscurece por la acción de la luz, es poco soluble en agua, pero soluble en ácido acético glacial y en soluciones de hidróxidos alcalinos. La solución acuosa saturada es ácida al tornasol.

Formas de administración

La Meralurida, se prepara en forma de inyectables, solubilizando el compuesto con la cantidad suficiente de hidróxido sódico. Puede añadirse un exceso de teofilina. Generalmente contiene un equivalente de 39 mg de mercurio y 48 mg de teofilina por ml, en ampollas de 1 ó 2 ml o en viales de 10 ml. El pH es de 7,0-8,5.

MERCAPTOMERINA SODICA

Se caracteriza por ser un polvo blanco, higroscópico o sustancia amorfa, dando la estructura típica en panal. Muy soluble en agua, soluble en etanol y casi insoluble en cloroformo y éter. La solución acuosa al 2% es neutra o ligeramente alcalina al tornasol.

Formas de administración

Se prescriben inyectables con un contenido de 1,4 y 4,2 g del polvo estéril para disolución extemporánea. La solución acuosa es poco estable y debe conservarse, en caso necesario a baja temperatura. Si presenta turbidez debe desecharse.

PURGANTES DE ACCION QUIMICA

Los derivados del mercurio empleados como purgantes de acción química actúan intensamente sobre las porciones delgada y gruesa del intestino.

El principal compuesto empleado, es el cloruro mercurioso.

Actúa por irritación del intestino delgado. En el medio ácido del estómago, no sufre modificación alguna, por el contrario, en el medio alcalino intestinal, una pequeña cantidad se transforma en óxido mercúrico, fácilmente soluble en presencia de proteínas.

La acción irritativa sobre la mucosa y el efecto purgante subsiguiente se debe al ión mercúrico, dando lugar a la evacuación al cabo de las 12 horas de la administración del preparado.

Cuando la acción purgante no se pone de manifiesto, pueden absorberse cantidades significativas de ión mercúrico, dando lugar a una intoxicación mercurial. Para evitar este grave peligro, si pasadas 12 horas de la ingestión del compuesto, no se produce el efecto deseado, debe administrarse un purgante salino que facilite la evacuación del producto.

El cloruro mercurioso sublimado se conoce con el nombre de mercurio dulce o calomelano al vapor.

Se obtiene haciendo llegar vapores de la sal a una atmósfera de aire frío o de vapor acuoso, que se renueva constantemente, con el fin de que la sustancia se condense bruscamente, dando lugar a un polvo muy fino.

Incompatibilidades

Se presentan generalmente frente a los álcalis y demás sustancias de

reacción alcalina. Oxidantes y reductores, frente al yodoformo y los alcaloides.

No se debe administrar jamás con agua de laurel-cerezo o con looch, ya que daría lugar a la formación de cianuro de mercurio muy tóxico.

Formas de administración

Se suele administrar en papeles diluidos por lo general con lactosa. La dosis es de 100-200 mg por toma.

Calomelanos	10-50 mg
Lactosa	500 mg

Para un papel. Iguales seis

Otra forma de administración son las denominadas pilulas de Segond, que contienen:

Ipecacuana pulv.	0,40
Calomelano	0,20
Extracto acuoso de opio	0,05
Extracto de ruibarbo c.s.p.	
6 pilulas.	

En los niños actúa a la vez como purgante y antihelmíntico.

Al ejercer su acción purgante, peristaltógena, no produce cólicos, pero a veces da lugar a náuseas. Es también colagogo excretor por su acción refleja sobre la mucosa gástrica e intestinal; los excrementos son blandos y de color verde característico.

La posología indicada en el año 1928, señalaba que a dosis de 10 a 50 cg en adultos actuaba como purgante. En niños bastaban dosis de 5 cg por año de edad.

Se han descrito efectos secundarios de los calomelanos, basados principalmente en las degeneraciones renales y nefritis que ocasionan como consecuencia de su acción sobre el riñón.

Las indicaciones terapéuticas de los calomelanos han sido muy diversas, empleándose frente a las más variadas afecciones: vermífugo, antiinfeccioso, en numerosas dermatosis, antisifilítico, etc.

ANTISEPTICOS

Los compuestos mercuriales desde el punto de vista de su acción antiséptica pueden clasificarse en tres grupos:

- Sales mercuricas solubles: cloruro, cianuro y oxicianuro mercúrico. En general compuestos de mercurio actuando con valencia 2.
- Mercuriales inorgánicos insolubles: sales mercuriosas, compuestos mercuricos.
- Organomercuriales.

Los compuestos mercuriales inorgánicos son básicamente bacterios-

táticos y precisan un tiempo determinado para actuar como tales, principalmente si la dilución es poco concentrada. Su acción antiséptica es lenta, debido a su mecanismo de interacción.

Los iones de mercurio (II) son absorbidos por la cubierta bacteriana, penetran posteriormente en el interior del germen, matándolo. En presencia de materia orgánica pierden gran parte de su potencia por combinarse el ión con las proteínas.

El sublimado corrosivo o cloruro mercúrico, es el más activo de los compuestos, siguiéndole en importancia el cianuro y el oxicianuro, también solubles y finalmente los derivados insolubles.

Los mercuriales orgánicos, a pesar de no ser ionizables, son antisépticos activos que no pierden potencia frente a la materia orgánica. Se deben considerar como bacterios-táticos activos más que como anti-sépticos.

Los compuestos mercuriales son irritantes de la piel y mucosa, por su acción precipitante de las albúminas, el precipitado se redisuelve en un exceso de proteínas y el tejido subyacente es destruido por su acción corrosiva o cálcica. El compuesto más corrosivo es el cloruro mercúrico y resulta sumamente tóxico por absorción.

Aplicados tópicamente pueden causar sensibilización alérgica (dermatitis mercurial). En caso de ingestión provocan una intoxicación aguda cuya gravedad depende de la con-

centración, de la sustancia y de la cantidad total ingerida.

Los síntomas por intoxicación son varios pero principalmente son afecciones de tipo gastro-intestinal, cardiovascular y renal.

SALES MERCURIALES SOLUBLES

a) *Cloruro mercuríco* Cl_2H_2

Se denomina también percloruro de mercurio, sublimado corrosivo, bicloruro de mercurio y soliman.

Se presenta como un polvo cristalino, denso, de color blanco o bien como masas cristalinas, incoloras e inodoras.

Al alcanzar el punto de fusión ($277^{\circ}C$) se produce un líquido incoloro que hierve a $307^{\circ}C$, con desprendimiento de vapores blancos muy densos.

Como medida de precaución frente a la toxicidad extremada del compuesto, las soluciones que se administran, para uso externo, suelen colorearse en azul. No deben ponerse en contacto con utensilios o instrumentos metálicos.

Incompatibilidades

Los compuestos de mercurio que contienen cloruro mercuríco, presentan incompatibilidad frente a álcalis, alcaloides (principalmente en presencia de yoduros), metales y sa-

les metálicas, proteínas, astringentes vegetales, sacarosa, féculas, gomas y resinas.

Las soluciones al 1 % precipitan con 0,5 % de fenol y 0,005 % de tiormerosal, produciendo también un enturbiamiento al reaccionar con 0,02 por 100 de cloruro de benzalconio y una turbidez acusada con 0,5 % de alcohol fenolítico.

Formas de administración

La solución al 0,1 % se ha utilizado como antiséptico tópico cutáneo; esta acción se incrementa en presencia de etanol del 70 %, que se emplea como vehículo.

En el lavado de heridas se aplican soluciones del 0,001-0,025 y en el caso de irrigaciones vaginales la concentración adecuada es del 0,001.

Si la concentración es más elevada no debe emplearse sobre superficies cutáneas desnudas o sobre mucosas ya que por su facilidad de absorción podría dar lugar a casos de toxicidad aguda.

Cloruro mercur. corrosivo	10 g
Agua purificada	990 g

Esta solución se denomina cloruro mercuríco corrosivo y era conocida desde hace varios años con el nombre tradicional de Solución de Van Swieten.

Otra solución que se ha utilizado en desinfección cutánea preopera-

toria, responde a la siguiente composición:

Cloruro mercúrico	80 mg
Etanol (90 %)	64 ml
Acido clorhídrico	6 ml
Agua	30 ml

Los comprimidos de cloruro mercúrico, se preparan a partir de cloruro mercúrico y cloruro sódico a partes iguales, para disolución extemporánea. Al igual que las soluciones, se tiñen con azul de metileno u otro colorante adecuado.

En los recipientes que contengan el preparado debe figurar la palabra «veneno» o «muy tóxico», además, deben presentar una forma y aspecto peculiares que eviten los posibles accidentes de fatales consecuencias.

Estos comprimidos suelen contener 500 mg de cloruro mercúrico, para disolver en 500 ml de agua, dando lugar a una solución del 0,1 %.

Son los denominados comprimidos de cloruro mercúrico o sublimado corrosivo que figuran en la Farmacopea Española IX edición.

A partir del cloruro mercúrico se pueden preparar, también, los comprimidos conocidos bajo el nombre de comprimidos de bicloruro de mercurio.

b) *Cianuro mercúrico* $(CN)_2Hg$

Físicamente se presenta en forma de cristales incoloros o blancos, ino-

doros, de sabor metálico nauseoso. «Muy tóxico».

La solución alcalina es estable, pero en presencia de ácido clorhídrico diluido se descompone dando lugar a la formación de cianuro de hidrógeno.

Debe protegerse de la luz, por lo que se prepara en frascos bien tapados y de cristal opaco.

Se emplea localmente como antiséptico y aunque no es tan irritante para los tejidos como el cloruro mercúrico, su efecto antiséptico es inferior.

Formas de administración

Soluciones al 0,025 - 0,05 %.

Se ha utilizado como lociones oculares, aplicándose en compresas calientes contra la conjuntivitis, el eczema de los párpados, etc.

En el Formulario Astier del año 1918 se cita la administración de cianuro de mercurio para uso externo a dosis de 5 mg a 0,02 g en solución al 1 % y en inyecciones intramusculares; en el caso de administrarse como antiséptico ocular, la solución se prescribía al 1 por 10.000.

Para que sea bien tolerado se indicaba la asociación con bismuto, con lo que gozaba de propiedades diuréticas muy activas, siendo indicado en casos de cirrosis con ascitis y en las nefritis sifilíticas.

Por su elevada toxicidad puede ocasionar graves accidentes que se-

gún el mencionado formulario corresponden a tres categorías:

1. Inmediatos: sensación de angustia traumática (inyección demasiado rápida, dolor en el trayecto de la vena).
2. Tardíos: fiebre intensa.
3. Anorexia, con estado nauseoso.
4. Estomatitis y principalmente enteritis (cólicos, diarreas, etcétera), de comienzo súbito, algunos minutos después de la inyección.

Para combatir estos efectos secundarios se recomendaban las sales de calcio, y una alimentación astringente. En caso de presentarse enteritis se basaba principalmente en féculas, vino tinto y láudano.

c) *Oxicianuro mercuríco* $(CN)_2Hg \cdot H_2O$ y $(CN)_2Hg$

Denominado también cianuro básico de mercurio.

Es un mezcla de oxicianuro mercuríco y cianuro mercuríco en la proporción aproximada de un 15,5 % del primer compuesto y un 84,5 % del segundo. «Muy tóxico».

Debe conservarse protegido de la luz y se presenta como un polvo inodoro, blanco o blanco amarillento. La solución acuosa del compuesto es alcalina al tornasol.

Formas de administración

— Es un antiséptico mercurial de menor capacidad irritativa que la correspondiente al cloruro mercuríco, no precipita a las proteínas.

— Se emplea en soluciones al 0,2 % para baños oculares, principalmente en oftalmía neonatorum y al 0,01-0,02 % en conjuntivitis.

Las soluciones acuosas deben prepararse extemporáneamente en frío y se esterilizan por filtración desgerminizante.

La loción ocular de oxicianuro mercuríco, se emplea diluida en agua caliente y su composición es la siguiente:

Oxicianuro mercuríco	0,075 g
Nitrato potásico	8,5 g
Agua, c.s.p.	300 ml

El colirio de oxicianuro mercuríco, se asemeja en su composición a la loción ocular citada, pero la proporción de sus componentes varía en la siguiente forma:

Oxicianuro de mercurio	0,15 g
Nitrato potásico	16 g
Agua esterilizada	983,9 g

Además de las soluciones mencionadas, se preparan comprimidos de

oxicianuro de mercurio, que se citan en las Farmacopeas española, austriaca y portuguesa, variando la composición según el país.

Comprimidos de oxicianuro de mercurio, según la Farmacopea española:

Oxicianuro mercúrico . . .	500	g
Cloruro sódico	500	g
Violeta de genciana . . .	0,10	g
Para 1.000 comprimidos de 1 g de peso.		

Puede administrarse para uso externo, en forma de soluciones.

Comprimidos de oxicianuro de mercurio, según la Farmacopea austriaca:

Oxicianuro mercúrico . . .	500	g
Acido bórico	500	g
Eriocianina A	0,05	g
Para 1.000 comprimidos de apr. 1 g de peso.		

Comprimidos de oxicianuro de mercurio, según la Farmacopea portuguesa:

Oxicianuro mercúrico . . .	500	g
Cloruro potásico	400	g
Cloruro bórico	100	g
Azul de metileno	0,5	g
Etanol (95 %).	70	g
Para 1.000 comprimidos de apr. 1 g de peso.		

En el Formulario Magistral de G. Bouchardat et F. Ratherhy, del año

1916 se cita el oxicianuro de mercurio en forma de soluciones antisépticas de concentración 1 a 5 por 1.000.

Se mencionan también las soluciones al 0,5-1 % para ser administradas en inyección intradérmica.

MERCURIALES INORGÁNICOS INSOLUBLES

a) *Cloruro mercurioso* CiH_2

El subcloruro de mercurio denominado calomelanos, ha sido objeto de nuestra atención en el apartado referente a los purgantes de acción química, pero por su valor como antiséptico debe ser mencionado en este capítulo.

Se presenta como un polvo blanquecino, inodoro e insípido que por compresión o por trituración amarillea. Es estable al aire pero por acción de la luz oscurece gradualmente.

Formas de aplicación

Por su efecto antiprurítico, en eczemas, psoriasis y prurito anal, se ha utilizado al exterior en forma de polvos tópicos.

Otra forma de aplicación son las denominadas pomadas de cloruro mercurioso precipitado, reseñadas en la Farmacopea española.

En el Codex se cita la pomada profiláctica al 30 %, preparada según la siguiente composición:

Cloruro mercurioso por volatilización.	30 g
Vaselina oficial	10 g
Lanolina hidratada	60 g

b) *Cloramiduro mercurico*
 NH_2H_2Cl

Denominado mercurio amoniacal, cloruro aminomercúrico, amidocloruro mercurico, cloruro mercurico-amónico, es un polvo blanco, inodoro, con sabor terreo, metálico. Oscurece lentamente por acción de la luz pero permanece estable al contacto con el aire.

Formas de aplicación

Se emplea tópicamente en pomadas al 5 %, para aplicación perianal en infestaciones por vermes y en el tratamiento de infecciones cutáneas o en psoriasis.

La pomada de amidocloruro mercurico al 2 %, responde a la siguiente fórmula:

Trituración de amidocloruro mercurico 20 %	100 g
Aceite de cacahuete	250 g
Lanolina	650 g

La composición de las pomadas de cloramiduro mercurico, sufren

pequeñas modificaciones según la Farmacopea consultada.

Como pomada antiséptica oftálmica se suele preparar al 3 %, señalaremos a continuación la pomada oftálmica de mercurio amoniacal que se cita en la Farmacopea de EE.UU.

Mercurio amoniacal, polvo muy fino	30 g
Parafina líquida	10 g
Vaselina blanca	960 g

c) *Oxido de mercurio H_2O*

El óxido de mercurio se presenta bajo dos variedades, amarilla y roja.

La variedad amarilla se emplea en pomadas oftálmicas, como anti-séptico y astringente, la roja por ser más cáustica no se usa en oftalmología.

El óxido mercurico, amarillo es un polvo amorfo de sabor algo metálico que se ennegrece por acción de la luz. Al elevar la temperatura, el color rojo pasa a negro, descomponiéndose finalmente en mercurio y oxígeno.

Incompatibilidades

El óxido mercurico no debe administrarse junto a los bromuros, yoduros, sulfuros, clorhidrato de cocaína, sales ácidas, sacarosa o goma arábica.

Formas de aplicación

Por sus propiedades antisépticas se ha empleado en forma de pomadas oftálmicas frente a la conjuntivitis y blefaritis.

Debe conservarse en recipientes bien tapados, protegidos de la luz y en lugar fresco.

Esta pomada puede prepararse a diferentes concentraciones de principio activo, variando convenientemente la cantidad de vaselina.

En casos de blefaritis se menciona en el Formulario Astier de 1918 una pomada específica con la siguiente composición:

Guayacol	5 cg
Oxido amarillo de mercurio (preparado por vía húmeda, lavado y porfirilizado)	15 cg
Vaselina	4 g
Lanolina	6 g

Por su acción irritante no debe ser empleado en inyecciones intramusculares.

El óxido de mercurio rojo se presenta como escamas de color rojo anaranjado o polvo rojo, inodoro, de sabor metálico.

Formas de aplicación

Sus propiedades son similares a la ya mencionada variedad amarilla, se emplea en forma de poma-

das al 10 % como parasiticida y en casos de seborrea.

Otra forma de aplicación son las soluciones acuosas al 0,02-0,05 % para la desinfección de heridas y en concentraciones del 0,01-0,02 % en duchas vaginales. En la actualidad su uso es muy restringido.

El yoduro mercuríco rojo, es poco soluble en agua, sus soluciones acuosas deben prepararse en presencia de yoduro potásico para facilitar su solubilidad.

ORGANOMERCURIALES

Los organomercuriales son compuestos orgánicos que se caracterizan por estar el carbono unido directamente al mercurio y en ocasiones éste se une a átomos de azufre o nitrógeno.

Tienen interés por ser más activos que los derivados inorgánicos ya citados y se distinguen por ser menos tóxicos e irritantes. Una excepción del grupo la constituye la denominada mercuriceína sódica (merbromina), cuya actividad antibacteriana es inferior y quizá depende fundamentalmente de su contenido en etanol.

Estos compuestos empleados en soluciones concentradas están exentos de acción irritante y sensibilizadora.

Algunos organomercuriales se emplean como conservadores en preparados farmacéuticos.

a) *Nitrato de fenilmercurio*

Es un nitrato básico que contiene aproximadamente un 63 % de mercurio y está constituido por una mezcla de nitrato y de hidrato de fenilmercurio.

La solubilidad en agua aumenta en presencia de ácido nítrico o de hidróxido alcalino. Es más estable en solución ácida que en alcalina.

Incompatibilidades

El nitrato de fenilmercurio es incompatible con los aluros, formándose compuestos menos solubles que con el tiempo liberan mercurio metálico. No debe administrarse junto a compuestos de peso molecular elevado como la penicilina, proteínas del suero sanguíneo, etc. Es incompatible con el aluminio metálico y algunos compuestos sulfurados, su actividad disminuye frente a los tensioactivos aniónicos.

Formas de aplicación

Se emplea principalmente como antibacteriano y antifúngico.

Es menos tóxico e irritante que el cloruro mercuríco y su actividad no depende del pH del medio aunque se reduce en presencia de fluidos corporales.

Al administrarse en forma sólida o cuando las soluciones son muy concentradas puede dar lugar a una irritación cutánea.

Se utiliza como conservador de soluciones inyectables y para la esterilización por el calor en presencia de bactericida.

El nitrato de fenilmercurio se usa corrientemente a la concentración de 0,01 - 0,004 % como conservador de soluciones oftálmicas.

Desde el año 1953, se conoce el hecho de que los compuestos de fenilmercurio son absorbidos por el caucho, demostrándose posteriormente que la actividad bacteriostática puede sufrir una pérdida del orden del 95 % del valor inicial.

Los mercuriales en general reaccionan con los recipientes de polietileno. En soluciones envasadas en plástico, se observan pérdidas acusadas del conservador e incluso se aprecia esta pérdida cuando el recipiente es de vidrio.

Pueden administrarse diluciones nitrato de fenilmercurio al 0,005 %, en cuya composición figura el nitrato potásico y el agua esterilizada. las gotas óticas, contienen junto al principio activo la cantidad suficiente de propilenglicol que permite alcanzar el volumen de 100 ml prescrito por las Farmacopeas.

b) *Acetato de fenilmercurio*

Es un polvo cristalino, blanco o cremoso, que se presenta en forma de prismas. Soluble en agua, es inodoro y de sabor astringente, algo metálico.

Incompatibilidades

Presenta las mismas incompatibilidades que el nitrato de fenilmercurio ya mencionado.

Indicaciones terapéuticas

Se emplea principalmente como conservador en colirios y soluciones inyectables al 0,001 - 0,002 %.

Es indicado como antibacteriano y antifúngico, siendo menos irritante y tóxico que el cloruro mercúrico.

c) *Nitromersol*

Físicamente se presenta como un polvo de color amarillo parduzco, inodoro e insípido. Insoluble en agua, debe conservarse en recipientes bien cerrados.

Formas de aplicación

Es un antiséptico más potente que el cloruro mercúrico frente a microorganismos como el *St. aureus*, *E. coli* y *Str. pyogenes*.

Se administra principalmente en forma de sal sódica. No es irritante de la piel ni de las mucosas, pero en ocasiones puede determinar la presencia de dermatitis.

Como desinfectante cutáneo preoperativo se aplica en soluciones acuosas o hidro - etanólico - acetónicas al 0,02 - 0,1 %.

No ataca los instrumentos metálicos, excepto al aluminio, ni al caucho. Se emplea en soluciones acuosas al 0,02 - 0,1 % para la esterilización de instrumentos quirúrgicos, aunque los gérmenes esporulados resisten a su acción.

Suelen prepararse soluciones al 0,01 - 0,02 % para lavados uretrales y para aplicaciones oftalmológicas.

Se prescribe frente a la conjuntivitis, úlceras corneales, queratitis y blefaritis, preparándose pomadas oftálmicas al 0,035 %.

d) *Tiomersal*

El tiomersal se conoce bajo el nombre registrado de Merfamin y Merthiolate.

Posee un olor ligero característico y es un polvo cristalino que se altera fácilmente con la luz. En presencia de calor permanece estable; es absorbido por el caucho y a pH alcalino es menos estable que el medio ácido.

Formas de aplicación

Se administra principalmente por su actividad bacteriostática fungistática. Su eficacia es menor que la relativa al cloruro mercúrico pero se prefiere a él en ocasiones por su menor toxicidad.

Se suele preparar en forma de soluciones etanólicas al 0,1 %, empleadas para la esterilización cutánea preoperativa. Las soluciones

acuosas de igual concentración que las anteriores se aplican para desinfección de heridas y en casos de abrasiones y para la esterilización de instrumentos quirúrgicos.

En oftalmología y para irrigaciones uretrales la concentración debe ser del 0,01 - 0,02 %. En aplicaciones nasales la concentración debe ser mayor cifrándose en un 0,02 - 0,05 %.

El tratamiento de las infecciones cutáneas debidas a hongos precisa el empleo de cremas con un 0,1 % de tiomersal.

En el caso de la conservación de cartílagos humanos para implantación se suele emplear la solución siguiente:

Tiomersal.	20 mg
Etanolamina	20 mg
Cloruro sódico	900 mg
Agua, c.s.p.	100 mg

Se ha aconsejado también como conservador de soluciones oftálmicas, asociado con polimixina B.

Incompatibilidades

Frente al nitrato de plata y con las sustancias de reacción ácida produce un precipitado que determina evitar estas asociaciones.

e) *Mercuresceína sódica*

Denominada también Mercurocromo, Merbromina sódica, Merbromina.

Está constituida principalmente por 2'7' - dibromo - 4'(hidroximercuri) - fluoresceína disódica.

En el mercado se conoce bajo los siguientes nombres registrados:

Mercurocromo, Mercurochrome, Planochrome, Cromargirio.

Se presenta en forma de escamas verdosas, o como gránulos de color verde esmeralda, irisados con reflejos rojos. Inodoro o con un débil olor a fenol.

La mercuresceína sódica se prescribe a veces en solución glicérica al 2 %, aunque el producto es casi insoluble en glicerol.

Incompatibilidades

Las soluciones no deben calentarse a ebullición ni esterilizarse en autoclave.

Presenta graves incompatibilidades frente a los ácidos, sales de alcaloides y frente a anestésicos locales.

Formas de aplicación

Se emplea como antiséptico suave, cuyo efecto se realiza en presencia de materia orgánica. No presenta acción irritante sobre los tejidos pero su poder de penetración es pequeño.

Las soluciones acuosas poseen escaso poder desinfectante sobre la

piel, siendo más eficaces las soluciones en etanol-acetona-agua.

Frente a las infecciones genitourinarias, se prescriben soluciones al 1 %.

Esta solución es un líquido transparente de color rojo que presenta fluorescencia verde amarillenta y debe conservarse en recipientes bien cerrados.

Por la importancia que en el tratamiento de la sífilis han alcanzado los derivados mercuriales creemos necesario dedicar una parte de esta comunicación para exponer los principales compuestos de mercurio empleados en la terapéutica antisifilítica.

Los derivados mercuriales administrados por vía interna son específicos frente a la sífilis en todos los períodos, como se indica en el Formulario Astier del año 1918.

Iniciaremos el estudio de estos compuestos a partir del benzoato de mercurio, de gran poder tóxico, semejante al sublimado pero preferible a éste cuando debe ser administrado en forma de inyectable.

La dosis recomendada oscila entre los 0,01 g y los 0,05 g en solución al 1 %. Puede administrarse en forma de soluciones prescribiéndose de XL a LX gotas.

Bibromuro de mercurio

Se caracteriza por formar cristales blancos que no se disuelven en

agua más que en presencia de bromuro sódico, o cloruro sódico, dando lugar a la formación de sales dobles.

Dosificación

Para uso interno se administran 0,01 a 0,03 g en píldoras y solución acuosa.

A la misma dosis pero en solución al 1 % se administra como inyección intramuscular.

Cacodilato de mercurio

Este compuesto es mal tolerado cuando se administra por vía digestiva, pero posee una eficacia constante en inyección hipodérmica, es un excelente antisifilítico, capaz de impedir la desnutrición producida por otro tipo de tratamiento. Se caracteriza por ser muy ácido e irritante, dando lugar a inyecciones muy dolorosas y pudiendo determinar accidentes tóxicos.

Mercurio fenoldisulfonato de sodio: Hermofenil

Este preparado contiene un 40 % de mercurio metálico. Es relativamente poco tóxico, por lo que se administra en inyecciones hipodérmicas o intramusculares. Se absorbe fácilmente y no da lugar a ningún absceso o induración prolongada.

Las soluciones al 4 % no son irritantes para las mucosas ni frente a las heridas.

Se administra en forma de píldoras de 0,05 - 0,1 g, jarabes y soluciones a igual concentración. Como inyectables intramusculares la dosis es de 0,02 g a 0,04 g.

para uso interno y 0,5 a 0,1 g en pomadas. En caso de inyecciones la dosis es de 0,14 g.

En el Codex se prescriben las denominadas píldoras opiadas o de Ricard a dosis de 0,05 g de protoyoduro y 0,02 g de extracto de opio.

Lactato neutro de mercurio

Posee la misma concentración de mercurio que el benzoato, pero no produce acción local irritante alguna.

Peptonato de mercurio

En realidad este compuesto es una mezcla soluble en agua conteniendo la cuarta parte de su peso de bicloruro.

Como antisifilítico es mejor tolerado que los otros compuestos, principalmente en los individuos susceptibles.

Formas de administración

Píldoras e inyecciones intramusculares a dosis de 0,02 - 0,04 g.

Protoyoduro de mercurio

Se administra en forma de píldoras u obleas a dosis de 0,01 - 0,1 g

Salicilarsinato de mercurio: Enesol

Este preparado es muy indicado como antisifilítico tónico y hemático. Su toxicidad es menor que la debida al biyoduro de mercurio. Se elimina fácilmente y en inyección es indoloro.

Se administra a dosis de 0,06 g de solución al 3 %.

El cloruro mercuríco, el biyoduro de mercurio, el cianuro y el oxicianuro, el óxido y el cloruro mercurioso poseen también acción antisifilítica y ya han sido mencionados en un capítulo anterior al que nos remitimos por lo que a propiedades y formas de administración se refiere.

Un compuesto mercurial insoluble empleado desde hace tiempo es el denominado aceite gris. Contiene 0,40 g de mercurio por c.c.

Para su administración deben tenerse en cuenta diversas precauciones. Las inyecciones deben darse en la región glútea y retirar la aguja con un movimiento brusco, con el fin de evitar que el mercurio pueda ponerse en contacto con la región puncionada.

ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN DEL MERCURIO Y SUS DERIVADOS

El mercurio en estado de vapor o en forma de soluciones salinas no es absorbido por la piel sana, pero la absorción empieza en cuanto se interrumpe la solución de continuidad de la epidermis. Se precisa por tanto romper la barrera epidérmica en el tratamiento externo, son necesarias las fricciones por medio de unguentos mercuriales.

El mercurio metálico se absorbe por las mucosas en estado de vapor, excepto por la mucosa gastrointestinal que es la vía de más fácil eliminación. Una vez absorbido se difunde con rapidez y circula por el organismo sin sufrir ningún cambio ni combinación. Sin embargo, en el caso de los derivados salinos debe sufrir una transformación para poder penetrar en el organismo y ésta se traduce en la formación de cloruro mercuríco y de cloro albuminato que en la sangre se reduce de nuevo dejando en libertad al mercurio metálico que difunde rápidamente.

Se elimina por todas las secreciones, dando lugar a una salivación rápida denominada hipercrinea intestinal. La mayor parte del mercurio se elimina rápidamente dependiendo de la dosis ingerida. Cuando existe un exceso se fija principalmente al hígado, riñones, cerebro y placenta.

En presencia de agentes incompatibles como yoduros y cianuros pue-

de producir fenómenos de intoxicación aun cuando se apliquen localmente en forma de pomadas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los compuestos mercuriales poseen acción coagulante sobre las albúminas, excepto en contacto con la piel intacta, ejerciendo sobre los tejidos una acción irritante y cáustica. Esta acción tiene lugar en todas las vías por las cuales se elimina y con tanta mayor energía cuanto más pronunciada es la hipersecreción. Por esta causa las intoxicaciones mercuriales se manifiestan en forma de estomatitis, enteritis, colitis, gastritis dolorosa y metritis.

Los trastornos de la nutrición caracterizados por una desasimilación pronunciada, las modificaciones de la sangre (hiperglobulia primitiva y secundaria), la debilidad cardíaca, síntomas comprobados después de la administración del mercurio forman parte de los fenómenos de orden tóxico que merecen especial mención.

La acción prolongada del mercurio produce la decalcificación de los huesos, dando lugar a lesiones de la epífisis.

En estado de vapor, el mercurio, actúa sobre el sistema nervioso produciendo trastornos, temblores, convulsiones y parálisis y si el grado de impregnación es elevado llega hasta el encéfalo, dando lugar a graves trastornos psíquicos.

La impregnación mercurial viene determinada por el ptialismo, aunque es muy variable según la susceptibilidad individual.

Frente a estos fenómenos generales de impregnación e intolerancia el único tratamiento radica en suprimir la administración de mercurio.

INTOXICACIÓN

Los mercuriales pueden producir un envenenamiento o hidrargismo agudo o crónico.

Hidrargismo agudo

Es consecutivo a la introducción brusca del organismo de dosis masivas de mercurio o compuestos solubles o insolubles. La dosis tóxica varía con la susceptibilidad individual.

La intoxicación se manifiesta por náuseas, vómitos, salivación, estomatitis, diarrea, etc.

Hidrargismo crónico

Se manifiesta debido a la introducción lenta en el organismo de pequeñas cantidades de mercurio y se traduce principalmente por la aparición de síntomas nerviosos acompañados de trastornos del aparato digestivo y finalmente por sínto-

mas acentuados de desnutrición, caquexia mercurial. Esta intoxicación es generalmente de origen profesional.

CONCLUSION

En la actualidad son todavía útiles en terapéutica algunos de los compuestos mencionados aunque varía fundamentalmente su forma de administración y las dosis empleadas.

Entre los diuréticos mercuriales se prescriben preferentemente el Mersalilo, Mercuriofilina, Meralurida y Mercaptomerina sódica.

Los purgantes de acción química cuyo representante es el Cloruro mercurioso, presentan graves peligros de intoxicación por lo que su empleo es cada día más restringido.

Desde el punto de vista de la acción antiséptica del mercurio la mayoría de sus derivados pueden ser empleados en la terapia moderna, debiendo tener presentes las incompatibilidades que manifiestan y su elevado poder tóxico.

No podemos olvidar la importancia que alcanzaron estos compuestos en el tratamiento de la sífilis y entre ellos el Cianuro de mercurio. Este derivado podía tener aún vigencia frente a esta enfermedad, teniendo presentes las precauciones adecuadas en su administración por ser un tóxico enérgico.

CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS FINALES, A EFECTOS ACADEMICOS

El neurólogo clínico opina —decididamente— que la infección luética primaria y la eventual neurosífilis luego, no se hallan erradicadas del mundo actual todavía.

Pese a que la lucha antivenérea no cesa en sus funciones de tipo sanitario y en los consultorios privados o en los establecimientos nosocomiales se registren pocos casos de manifestaciones iniciales o de ataque parenquimatoso visceral ulterior, más que nada neurotrópico.

Durante años el medicamento cardinal específico, quizás único, fue el mercurio.

Desde la brutal cura por sofocación llamada «manta de Santiago», hasta el empleo, reglado, de las inyecciones endovenosas de cianuro de mercurio, en su ingente variedad, casi todo pasó por nuestras manos de estudiante o de recién licenciado en Medicina.

La experiencia directa y no los antecedentes históricos nos obliga a hablar de esta forma.

La serie de preparados arsenicales, el bismuto, la paludoterapia y los antibióticos, muy singularmente, lograron arrinconar uno y más fármacos mercuriales, desconocidos casi por las generaciones posteriores.

Pero algunos quizá vuelvan a ser útiles un día. No lo olvidemos.

La accidental yatrogenia que com-

porte, se mantiene en la línea de otros medicamentos al uso, cuando las indicaciones, la posología y el arte del «modus operandi», resultan correctos.

La eficacia, por lo demás, parece aceptable o suficiente, incluida la lúes terciaria y la metasífilis.

Mas —y he aquí el «icit motiv» terapéutico de la disertación— la acción treponemicida gusta o no gusta ahora y es víctima de lo imprevisible o de lo imponderable, a diferencia de lo que ocurría en la era de nuestros abuelos.

Nosotros llegamos a manejar el cianuro de mercurio en la década 10-20, sin efectos secundarios graves y buen éxito clínico. Eso sí, con «virtuosismo» de médico artesano.

Porque de querer sumirnos en lo «gregario» tal vez sea mejor observar la moda.

La industria químico-farmacéutica no libra preparados «ad hoc». Han de encargarse —bajo fórmula— en una oficina de farmacia.

Por lo que requerimos y esperamos de los farmacéuticos atiendan las prescripciones médicas viejo cuño.

Entonces, los farmacéuticos y los médicos evitarán caer en una rutina, contingentemente «bloqueadora».

Y lo dicen en el marco de esta bicentennial Academia, una joven farmacéutico y un médico longevo que aúnan sus esfuerzos para que lo histórico y lo vigente no se contrapongan.

BIBLIOGRAFIA

- BOUCHARDAT, G.; RATHERY, F.: Formulaire magistral. París, 1916.
- BURN, J. H.: Avances en Farmacología y Terapéutica. Barcelona, 1915.
- CALDER, R.: Drogas salvadoras. Barcelona, 1965.
- Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas: Barcelona, 1960.
- DUJARDIN-BEAUMETZ: Formulario práctico de terapéutica y farmacología, 1901.
- Farmacopea Española, núm. IX.
- Formulario Astier. París, 1918.
- Formulario Astier. París, 1928.
- POZO OJEDA, A. del: Farmacia Galénica especial. Tomos II, III y IV. Barcelona, 1967.
- SCHEFFLER: Les médicaments en clinique. París, 1912.
- SCHMIDT: Química farmacéutica. Barcelona.
- VIDAL, L.: Dictionnaire de spécialités pharmaceutiques. París, 1935.

ESSAVENON® GEL



**Acción terapéutica local sin efecto general
y directo sobre la coagulación y sobre la
circulación.**

Fórmula 100 grs. contienen:
Escina, 1 g.; Heparina sódica, 10.000 U.I.; Fosfátidos con
predominio de ácidos grasos insaturados, en especial ácidos
linoléico -aprox. 70%- y linolénico, 1 gr.

Forma farmacéutica
Gel

Modo de empleo
Aplicar en la zona afectada 3 a 4 veces al día, extendiendo sobre
la zona.

Indicación terapéutica
Insuficiencia venosa local, traumatismos, hematomas.

Contraindicaciones
Ulcus cruris, heridas abiertas.

Incompatibilidades
No se conocen

Efectos secundarios
No se conocen

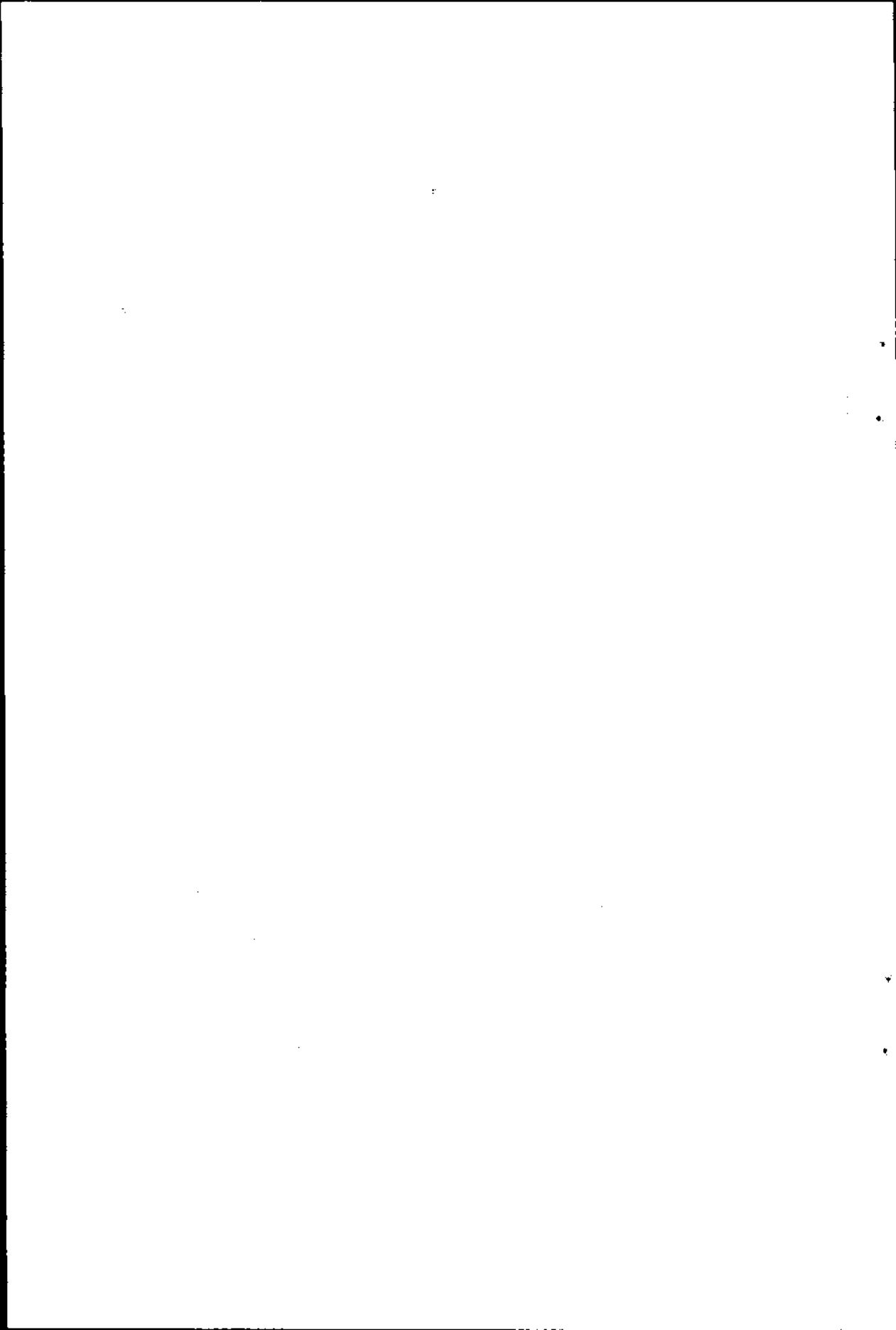
Presentación
Envase con 40 grs.

P.V.P.
114'50 ptas.



INFAR  **NATTERMANN**

Apartado 400 - Zaragoza
Infaría García, 84-88
Barcelona - 15



CONSIDERACIONES SOBRE LAS SECUELAS DEL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA

Dr. SANTIAGO RIPOL GIRONA
(Barcelona)

INTRODUCCION

El tratamiento actual del cáncer de mama, que consiste habitualmente en intervención quirúrgica e irradiación externa, puede ser causa de una serie de complicaciones a largo plazo, las cuales no son específicamente secundarias a la actividad neoplásica.

Estas secuelas pueden beneficiarse extraordinariamente con un tratamiento adecuado a las circunstancias concretas cuando entra en funciones la III Fase de la Medicina, tal como Rusk denominó a la Rehabilitación.

La rehabilitación amplia prevé los problemas de la mastectomía en tres aspectos fundamentales: físico, estético y emocional, así como también deben tenerse en cuenta otros factores más secundarios, pero también influyentes, que son de índole social y vocacional.

REHABILITACION POSTOPERATORIA

La mastectomía ampliada y la técnica de Halsted pueden dejar como secuelas un edema del miembro superior y cicatrices defectuosas.

Ambas pueden perjudicar secundariamente la movilidad de la articulación escapulo-humeral, bien sea en todos sus movimientos o en alguno determinado.

Para la recuperación del movimiento normal en la zona afectada por la intervención quirúrgica y evitar la cronicidad de este handicap que después puede resultar de difícil solución, consideramos de suma importancia recomendar a las pacientes un programa de ejercicios diversos, entre los que cabe destacar como más fundamentales:

Abducción y aducción horizontales activas con asistencia del brazo.

Elevación (flexión) activa con asistencia de los brazos.

Abducción y aducción de los brazos en flexión.

Rotación activa con asistencia de la articulación escápulo-humeral.

Flexión unilateral activa de la cabeza.

Este esquema de rehabilitación debe iniciarse con pocos movimientos diarios, y gradualmente deben intensificarse y añadir nuevos ejercicios.

El denominador común de todos éstos es asegurar la amplitud máxima del movimiento de la articulación escápulo-humeral cuando falta el pectoral mayor, y mantener asimismo la amplitud máxima de los movimientos de flexión, abducción, aducción horizontal y rotación interna y externa. Si esto se efectúa adecuadamente también se mantendrá la fuerza muscular.

Estos ejercicios llevan de manera natural a la recuperación de las funciones habituales en la vida cotidiana, tales como peinarse, alcanzar objetos de estanterías elevadas, etc.

La incapacidad postoperatoria más importante es el linfedema, que puede provocar entumecimiento, dolor intenso, e incluso deformación del brazo llegando a quedar inutilizado.

Es criterio comúnmente aceptado que la mejor manera de prevenir la incapacidad y tumefacción sea la movilización temprana y gradual del brazo. También puede tener valor profiláctico la elevación intermiten-

te y el uso de algún tipo de vendaje elástico.

Si ya ha aparecido el linfedema, antes de aplicar procedimientos médicos o quirúrgicos, creemos más aconsejable intentar previamente los siguientes tratamientos físicos:

Ejercicio activo de la extremidad para aprovechar el efecto de bombeo de la acción muscular.

Compresión manual por frotamiento en dirección proximal (compresión por manguito elástico o intermitente mecánica).

Elevación sobre una almohada o por tracción equilibrada la mayor parte posible de tiempo.

Termoterapia de la manera más adecuada al caso, siempre que estemos seguros de que se ha anulado toda actividad neoplásica. Esto es importante tenerlo en cuenta, ya que sería una contraindicación formal de la termoterapia.

Durante esta fase deben emplearse ropas adecuadas que no compriman o molesten la extremidad enferma.

LESIONES POST-IRRADIACION

Es otra consideración a tener en cuenta entre las complicaciones y secuelas que afectan a las enfermas tratadas por un carcinoma mamario. Debemos remarcar previamente que hoy día es mucho menos grave este riesgo, puesto que se emplean las técnicas de irradiación pendular y tangencial, con las cuales se evitan

los peligros de la exposición directa del tórax.

Con todo, parece razonable suponer que dentro de los márgenes terapéuticos de las dosis que habitualmente se administran en el tratamiento roentgenerápico del cáncer de mama, el parénquima pulmonar debe reaccionar frente a la reacción ionizante en la totalidad de los casos.

Sin embargo, son muchos los factores que pueden afectar a la irradiación pulmonar, incluyendo la dosis de radiación, el tiempo de duración del tratamiento, la zona irradiada y, desde luego, el estado del pulmón antes del tratamiento.

Las lesiones pulmonares pueden producirse, aunque no siempre puedan ser radiológicamente detectables, por lo que no deben olvidarse las pruebas funcionales para determinar la existencia y extensión de las posibles lesiones.

Entre las complicaciones por la irradiación del carcinoma mamario, cabe señalar en lugar destacado la llamada roentgenpleuroneumonitis, señalada ya en 1921 por Groover, Christie y Marrit, y por muchos otros autores a continuación. Fue estudiada experimentalmente en el laboratorio por Desjardins en 1932 y Engelstad en 1943. Algunos autores, en cambio, han negado la posibilidad de ese cuadro pleuropulmonar, Kaplan y Bell (1938) entre ellos, pero las referencias clínicas y experimentales nos parecen lo bastante evidentes.

La reacción a los rayos X es siempre exudativa, y toma el pulmón y la pleura, asociándose a menudo con franca atelectasia. El proceso puede ser transitorio, pero predispone en general hacia la fibrosis posterior.

En un pulmón perfectamente sano antes del tratamiento, las alteraciones ocasionadas serán probablemente proporcionales a la cantidad de radiación emitida.

Las neumonitis por irradiación aparecen muy raramente si la dosis es inferior de 2.000 rads. Dosis superiores a 5.000 rads administradas durante un período de 5 a 6 semanas conducen, en cambio, a neumonitis graves.

Los resultados de los estudios sobre la relación tiempo-dosis señalan que la prolongación del tiempo global de tratamiento constituye un medio de la mayor utilidad para evitar la aparición de lesiones por irradiación.

Según las conclusiones publicadas por Gottier en 1956 de sus experimentos en animales de laboratorio, con una dosis única de 3.000 R en condiciones técnicas de roentgenterapia profunda, las lesiones comienzan a aparecer, tanto radiológica como histológicamente, a las 4 ó 5 semanas del tratamiento. Radiológicamente había atelectasias focales de diseminación irregular que en determinados casos evolucionaron hacia la fibrosis.

Histológicamente había lesiones muy varias, resumiéndose los cambios más importantes en atelectasia

focal con edema y neumonía crónicas, abocando a una disminución de la superficie respiratoria. El final era una fibrosis vásculo-pulmonar que deja el órgano en condiciones muy deficientes de defensa.

La influencia del estado del tejido pulmonar subyacente sobre la frecuencia y gravedad de las lesiones por irrigación es muy discutida, y no se ha podido demostrar con absoluta certeza que las pacientes con bronquitis crónicas sean más propensas a las neumonitis por irradiación que las que no sufren alteraciones. De todos modos, parece probable que el bloqueo de los linfáticos mediastínicos a consecuencia de la irradiación de adenopatías pueda llegar a importantes lesiones bilaterales.

Histológicamente pueden reconocerse dos estadios de lesiones por irradiación:

1. Una reacción inicial aguda, caracterizada anatomopatológicamente por una descamación de las células alveolares y bronquiolares, con una exudación hacia los espacios alveolares que quedan revestidos por una membrana hialina rica en proteínas. Los tabiques interalveolares quedan engrosados por depósitos de tejido conjuntivo inmaduro y por infiltración linfocitaria.

2. Un estado tardío o fibrótico caracterizado por la sustitución casi total del parénquima normal por tejido fibroso denso.

Los experimentos con animales han demostrado que los corticoste-

roides pueden disminuir la gravedad de estas alteraciones.

La neumonitis aguda por irradiación se manifiesta radiológicamente por una condensación del parénquima pulmonar, acompañada generalmente de una reducción de volumen.

Según la intensidad de la reacción y debido a la dosis administrada, la opacidad puede ser nodular o confluyente. El volumen del pulmón afectado se corresponde habitualmente con la zona irradiada, aunque no siempre es así, por lo que no se aprecia una tendencia a la disminución segmentaria o lobular. La pérdida de volumen puede llegar a ser acentuada, bien sea por taponamiento bronquiolar extenso, o posiblemente a causa de una pérdida de la superficie tensioactiva, pero a pesar de ello los bronquios mayores y segmentarios quedan más o menos indemnes.

En la fase tardía o fibrótica el pulmón muestra una notable pérdida de volumen con obliteración de toda la trama normal, pudiendo quedar opacificado y sin aire el parénquima periférico a causa de su sustitución por tejido fibroso. A veces se observan densos filamentos que van desde el hilio hacia la periferia y sugieren la presencia de bronquiectasias.

Es importante estar familiarizado con este tipo de imágenes radiológicas, ya que la diferenciación con una diseminación linfangítica de un carcinoma puede ser difícil, y a veces imposible recurriendo sólo a las radiografías simples. Puede ayudar a

establecer el diagnóstico correcto la ausencia de evolución con el tiempo y la demostración radiográfica de cambios pulmonares sin correspondencia con la clínica.

Actualmente, debido a la mejor calidad del haz de radiación, han disminuido extraordinariamente en frecuencia estas alteraciones. De todos modos esta disminución es aún mucho más manifiesta cuando se practica la técnica de los campos tangenciales e irradiación pendular.

Si bien por los factores que acabamos de exponer pueden considerarse prácticamente erradicadas aquellas neumonitis agudas post-irradiación, una discreta neumonitis sin signos radiológicos sigue siendo prácticamente inevitable.

Clínicamente los pacientes suelen presentar síntomas ligeros: tos no productiva, disnea de esfuerzo y dolor torácico en ocasiones. Cuando por este estado de inflamación se asocia una infección se añaden los signos propios de ésta: sudoración, fiebre, etc. La auscultación puede revelar en ocasiones estertores secos y húmedos y aisladamente algún roce pleural.

COMENTARIOS SUGERIDOS POR NUESTRA EXPERIENCIA

El tratamiento de la neumonitis post-irradiación en su fase de mayor sintomatología que venimos practicando es el siguiente:

Corticosteroides, 10 mg diarios,

repartidos en dos dosis de 5 mg post-prandial.

Antibióticos de amplio espectro, para prevenir el riesgo de infección asociada.

Cuando ha remitido la clínica aguda creemos de capital importancia aconsejar al paciente la práctica diaria de ejercicios gimnásticos respiratorios para aumentar la capacidad vital, así como la prevención de futuras infecciones broncopulmonares con vacunación anual profiláctica.

Observando todas estas medidas hemos podido controlar todas las neumonitis sin apenas encontrar recidivas.

Efectuando un repaso de nuestros archivos desde 1968 en que iniciamos la práctica de los métodos descritos para prevenir y recuperar las complicaciones secundarias al tratamiento quirúrgico y físico del cáncer de mama, extraemos las siguientes conclusiones:

Se observa una mayor incidencia de las alteraciones de la movilidad escápulo-humeral en las enfermas que han sufrido intervenciones amplias que incluyen la glándula mamaria, el contenido de la celda axilar y los pectorales.

Compartimos plenamente la actual tendencia de la cirugía oncológica en la que, salvo algunas excepciones particulares procura limitarse la intervención a la mastectomía simple, ya que las grandes exéresis que estuvieron tan en boga últimamente crean luego notables problemas inmunológicos, por la extraordi-

naria disminución de las defensas del organismo que ocasionan.

Se observa una mayor incidencia en complicaciones de la movilidad escapulo-humeral en pacientes que previamente padecían artrosis a este nivel o en columna vertebral.

Respecto de las complicaciones secundarias a la irradiación, creemos que la profilaxis más efectiva reside en la dirección cuidadosa de los haces durante el tratamiento, manteniendo una dosis pulmonar lo más pequeña posible.

En un plano general, la recuperación de todas las alteraciones descritas viene en proporción a la confianza y colaboración que la paciente presta a las indicaciones del médico, por lo cual es importante que aquélla reciba una orientación clara y concreta de los objetivos del programa profiláctico y recuperador.

ASPECTOS PSIQUICOS DE LA RECUPERACION

Aparte de los problemas que hemos tratado, en otro orden de cosas, la pérdida de la mama es una catástrofe emocional y física para la mujer, que se ve acosada por el temor a la cirugía y sus resultados, temor a la incapacidad manual y aún a la muerte, preocupación por la familia, pérdida de la autoestimación, incluso por problemas estéticos, que aunque puedan parecer nimios, pueden influir notablemente en la delicada sensibilidad de algunas mujeres, ya que si la mastectomía puede fácil-

mente disimularse en público, no puede en cambio ocultarse a sí misma la zona desfigurada y cicatrizada de la operación, ni puede disimularla en su vida íntima.

Por otra parte, es casi del dominio público, y evidentemente está al alcance de cualquier persona medianamente instruida, que la mastectomía radical junto con la irradiación se practica a las enfermas de neoplasias malignas, por lo cual a todos los trastornos antedichos hemos de añadir, y a nivel muy importante, la angustia que experimenta la paciente al saberse víctima de tan grave enfermedad.

Salvo de personalidades de un temple verdaderamente excepcional, es innegable que se produce una honda transformación en la vida psíquica de la paciente que repercute en su vida familiar social y profesional, e incluso puede trastornar profundamente su personalidad.

Esta angustia puede esquematizarse en dos vertientes típicas contrapuestas: la enferma que trata de ignorar la realidad de su situación y desea por todos los medios ser engañada, o aquella otra que, por el contrario, pretende ansiosamente saber «toda la verdad» de su caso, llevando su obsesión al extremo de creer que está siendo engañada cuando se le habla de posibilidades de recuperación y supervivencia.

En cualquiera de los casos, tendrá aquí fundamental, y quizá decisiva, importancia el tacto del médico, su conocimiento de la paciente, y su

actitud sincera y serena, sin dar falsas esperanzas pero haciendo comprender con firmeza y seguridad todas las posibilidades de éxito y de recuperación total para la vida normal de la paciente. Esta agradecerá la tranquilidad que le proporcione el médico, fundada en una exploración concienzuda y llevada sin prisas, y su interés por todos los problemas relacionados con la operación y sus consecuencias.

De igual modo es aconsejable orientar a la familia en el mismo sentido para evitar situaciones de excesiva despreocupación o de proteccionismo fuera de lugar, que resulten igualmente nocivos para la recuperación de la paciente. Un clima familiar equilibrado y acorde con las circunstancias será un excelente auxiliar de la labor psicoterapéutica del médico.

RESUMEN

El tratamiento actual del cáncer de mama puede ser causa de una serie de complicaciones a largo plazo, las cuales no son específicamente secundarias de la actividad neoplásica.

Estas pueden beneficiarse extraordinariamente de un programa rehabilitador bien entendido, y adaptado a cada circunstancia concreta.

La rehabilitación amplia prevé los problemas de la mastectomía en tres aspectos fundamentales: físico, estético y emocional.

En el presente trabajo se exponen sucintamente unos ejercicios y precauciones postoperatorias a tener en cuenta para la recuperación del movimiento de la articulación escapulo-humeral, particularmente afectada por las grandes exéresis.

Seguidamente se exponen las complicaciones debidas a la irradiación, en sus aspectos clínicos y radiológicos, que hoy día han disminuido extraordinariamente gracias a las técnicas de irradiación pendular y tangencial. Con todo, es inevitable una discreta neumonitis, que puede ser tratada con éxito con corticosteroides asociados a antibióticos de amplio espectro.

Finalmente, se exponen los factores psicológicos que influyen notablemente en la recuperación de las pacientes, en los cuales creemos de gran importancia la actitud sincera y mesurada del médico y el asesoramiento de la familia.

BIBLIOGRAFIA

- BARD, M. y cols.: «Adaptation to radical mastectomy». *Cancer* 8:656-672, 1955.
RUSK, H. A.: «Rehabilitación del paciente con cáncer», en «Medicina de Rehabilitación». 457-459. México, 1966.
BELLOCH, V.: «Terapéutica física del cáncer de mama», en «Patología mamaria». 124-143. Sevilla, 1957.

- AHUMADA, J. C. y cols.: «Carcinomas de la mama», de «El cáncer ginecológico»: 393-402. Córdoba (Argentina), 1953.
- FRASER, R. G. y cols.: «Diagnóstico de las enfermedades del tórax». 1031-1036. Barcelona, 1973.
- COOPER, G. y cols.: «Some consequences of pulmonary irradiation». Amer. J. Roentgen. 85:865-874, 1961.
- LOUGHEED, M. N. y cols.: «Irradiation pneumonitis in the treatment of carcinoma of the breast». J. Canad. Ass. Radiol. 11:1-10, 1960.
- GISH, J. R. y cols.: «Pulmonary radiation reaction». Radiology 73:679-683, 1959.
- LICHTENSTEIN, H.: «X-ray diagnosis of radiation injuries of the lung». Dis. Chest., 38:294-297, 1960.
- TEATES, D. y cols.: «Some consequence of pulmonary irradiation». Amer. J. Roentgen. 96:612-619, 1966.
- FLEMING, J. A. y cols.: «Sequelae to radical irradiation in carcinoma of the breast». Brit. J. Radiol. 34:713-719, 1961.
- HOFFBRAND, B. I. y cols.: «Effect of chronic bronchitis on changes in pulmonary function caused by irradiation of the lungs». Thorax 303-308, 1965.
- SMITH, J.: «Radiation Pneumonitis». Amer. Rev. Resp. Dis., 89:264-269, 1964.
- BADELL SURIOL, M.: «La irradiación pendular tangencial en el tratamiento del cáncer de mama». Radiología, 45:3-11, 1965.
- WIERNIK, G.: «Radiation pneumonitis following a low dose of cobalt teletherapy». Brit. J. Radiol. 38:312-314, 1965.
- JENNINGS, F. L. y cols.: «Development of radiation pneumonitis. Time and dose factors». Arch. Path. 74:351-360, 1962.
- MOSS, W. T.: «The relationship between oxygen tension of inhaled gas and the severity of acute radiation pneumonitis». Radiology, 75:55-58, 1960.
- RODMAN, T. y cols.: «Radiation reaction in the lung». New Engl. J. Med., 262: 431-434, 1960.

BODAS DE ORO DE LA «ASOCIACION ESPAÑOLA DE NEUROPSIQUIATRAS»

Barcelona, 1924 - Mérida, 1975

XIII Congreso Nacional de Neuropsiquiatría

Mérida, septiembre de 1975

Año del Bimilenario de la Ciudad «Augusta Emerita»

Prof. B. RODRIGUEZ ARIAS
(Barcelona)

BODAS DE ORO DE UNA ASOCIACION QUE IMAGINE Y FUNDE CON OTROS*

Síntesis

Tres efemérides —dos que ya pasaron y una anunciada para septiembre de 1975— han jalonado últimamente mi vida de dedicación cultural. Bodas de oro de la «Sociedad de Psiquiatría y Neurología de Barcelona» (1963), Bodas de plata de la «Sociedad española de Neurología» (1974) y Bodas de oro de la «Asociación española de Neuropsiquiatras».

El nacimiento de la más antigua de este siglo —a mi juicio la primera de todas— vivido a través de mi padre, cuando yo empezaba la carrera en julio de 1911, me sirvió de poderoso acicate.

Secundado —transcurrida una década— por mi fraternal amigo Emilio Mira y López y de acuerdo con los consejos recibidos de los maestros José M. Sacristán y Gonzalo R. Lafora, me cupo la oportunidad de fundar, en 1924, la segunda.

Asociación de especialistas en neuropsiquiatría que había imaginado en París y que pude anunciar en Sevilla. Justificándola en un editorial de «Revista Médica de Barcelona».

De la última (1949) me he ocupado reciente y amplísimamente en una solemne ceremonia.

La para mí queridísima Asociación tuvo, inicialmente, por objeto Reuniones anuales o bianuales en diferentes poblaciones de España. Los trabajos giraban alrededor de tres cuestiones (psiquiátrica, neurológica y de aplicación) que se ofrecían en forma de ponencias y de comunicaciones.

Terminada la guerra civil, la sede oficial fue llevada a Madrid, los Estatutos apenas se modificaron en lo básico y el bautismo de estos Congresos Nacionales de Neuropsiquiatría tuvo lugar en Valencia (1950).

* Programa del Congreso.

A fuer de sincero y pecando, quizá, de inmodesto deseo que conste la vigencia substancial de los Estatutos que concebí y redacté de mi puño y letra. 50 años de existencia representan un gesto de ecuanimidad y un acierto.

Los problemas psiquiátricos y neurológicos que se iban abordando, correspondían de lleno a las inquietudes de la época. Varios libros se editaron recogiendo los. Y en cuanto a los de aplicación, quiso discutirse y orientarse la asistencia pública, la enseñanza universitaria, los aspectos forenses de la praxis, el auge del ejercicio normativo de la carrera y la defensa de los intereses profesionales, entre muchos otros.

Ha proseguido, naturalmente, la rotación en el territorio hispano. La prueba es que el 50 aniversario nos pilló en Mérida, bello y evocador lugar de la historia. El número de ponencias más bien aumente. No decae su trascendencia. Y el viejo pleito de la asistencia psiquiátrica óptima se mantiene en línea avanzada.

La serie de Congresos mundiales de Neurología y de Psiquiatría es apoyada o favorecida, aquí, por la Asociación. La primitiva Liga española de Higiene Mental y las ulteriores, nacionales o extranjeras, de Higiene o de Salud Mental, igualmente. Y no pocos, además, Congresos o Reuniones de las especialidades que cultivamos y se organizan fuera del ámbito.

Se ha visto con buenos ojos la independencia de Sociedades cuya cé-

lula germinal hay que descubrirla entre las nuestras. Timbre de progreso, de actualidad y de eficacia.

En la Universidad se han instituido cátedras de Psiquiatría y de Neurología por lo menos.

En los servicios clínicos de la Seguridad social la figura bien que anfibólica o desmembrada de la neuropsiquiatría, se va consolidando e individualizando más.

En los ancestrales o modernos establecimientos psiquiátricos, siempre conflictivos, no se alcanza todavía el módulo apetecido.

En los hospitales generales o especializados la neurología médica y la neurocirugía, conquistan honorables laureles, puestos de trabajo y respeto.

Y en la clientela llamada áurea, los proverbiales ingresos mínimos de los sufridos alienistas y neurólogos clínicos de antaño, dejan de serlo.

Pero «inter nos» la supremacía de los psiquiatras, más que nada en lo cuantitativo, resulta evidente. No me importa como neurólogo del día, si huye de jugar a lo absorbente.

¿Qué significa? Bastantes de los nuevos miembros son hijos o discípulos de los propulsores otrora y afrontan —tal vez discrepantemente— la finalidad y la táctica en la conducta de lo estatuido en la carta fundacional.

¿Les asiste la razón a los más jóvenes? Valdría la pena —creo yo— objetar criterios, motivos, situaciones y un entendimiento en las bodas

de oro de un hacer renovador. No cabe desconocer la historia o la crónica de un discurrir hasta ahora grato y beneficioso.

Si los proyectos se acogen a los principios de un conservadurismo liberal y los jóvenes defienden estructuras nuevas, una organización socializante y una meta que estiman más justa, unos y otros —a lo cortés, tolerante y ecuánime de los diálogos doctos— pueden y deben marcar un surco mejor en el camino recorrido.

Medio siglo de provecho y de inquietudes colectivas merecen una reconsideración total.

Vayamos, pues, a ello.

La investigación científica, la docencia, el ejercicio nosocomial de la profesión, la praxis tradicional y la cultura médica lo demandan.

Mas no desorbitemos las cosas, vivamos en paz noblemente y mime-mos el árbol plantado en una era difícil.

La Ciencia, la Patria, la Sociedad exigen de todos y cada uno de nosotros una actitud de pedagogo, un ejemplo de utilidad pública y un futuro óptimo por lo tranquilo y redituable.

Yo, el hoy longevo que imaginó un derrotero de progreso, apela a la sabiduría inextinguida de los neuro-psiquiatras.

Palabras de gratitud

Gracias, muchas gracias, a todos y cada uno de vosotros por el sentido homenaje que me rendís con motivo de las bodas de oro de nuestra Asociación.

Gracias dirigidas, en primer lugar, al Excmo. Sr. Alcalde de Mérida, colega erudito, aficionado a la historia, buen escritor y excelente pediatra. Acaba de imponerme el «escudo de oro» de la ciudad, en su bimilenario. Me honra y me satisface de veras.

Gracias, también, a los doctores Hipólito Martínez Manzano y Osvaldo Delgado Schwartz, que al frente de un gran equipo —sin esa temida

insolidaridad de las Corporaciones o de los individuos, en la mayoría de ocasiones— nos han brindado un Congreso magníficamente preparado y llevado a feliz término y, por lo que respecta a mí, un reconocimiento colectivo de la labor desarrollada 50 años atrás.

Si dijera que no me siento emocionado, ahora, mentiría; pero, asimismo, de creer en una indiferencia afectiva o en la espantosa incontinencia verbal de los senectos, de los proyectos, de los ancianos. Porque anciano es quien tiene 65 o más años de edad, según el diccionario

de la lengua. Y yo rebaso, ya, los 80; sin menoscabo apreciable de las funciones psíquicas.

No me parece oportuno repetir o glosar la síntesis de mi pensamiento, al respecto, publicada en el programa de sesiones que nos ha sido entregado. Seguramente, la habéis leído.

No obstante, viene a cuento —entendiendo yo— manifestar algo de las ponencias publicadas, antes de la guerra civil, en forma de libros; de los Presidentes que, siendo yo Secretario general, me dirigieron o me aconsejaron; y de las conquistas alcanzadas, más que substanciales y todavía vigentes.

Aprenderemos de una tradición que procuró ser objetiva y no defraudó a la colegiación.

Tres libros —entre otros— acreditaron la trascendencia de tres notables ponencias (psiquiátrica, neurológica y neurológico-neuroquirúrgica). José M. Sacristán había abordado el problema del diagnóstico diferencial de la psicosis maniaco-depresiva. Discípulo de Emil Kraepelin, su clínica —metódica y precisa— no debe olvidarse aún. Román Alberca recogió su vasta experiencia en materia de neuraxitis ectotropas o infecciones agudas no supuradas de los centros nerviosos. ¡Qué indispensable texto de consulta! Y Wenceslao López Albo, neurólogo a lo Foerster, estudió las parasitosis de los centros nerviosos, abundantes —siquiera otrora— en España.

No agoto —desde luego— la enu-

meración de trabajos importantes, unos 25 quizás: 1926-35.

Los profesores Manuel Saforcada y Ademá (Barcelona), José M. Sacristán (Madrid) y Wenceslao López Albo (Bilbao) se sucedieron en la presidencia de la Asociación.

Saforcada, catedrático de Medicina legal, se esforzaba en explicar psiquiatría forense y rudimentos de clínica en los manicomios de la época.

Sacristán, clínico superescripulooso, orteguiano en sus conceptos, pulcro y atildado, hiper crítico y bueno, apoyaba a sus colaboradores.

Y López Albo, creador afortunado del Hospital Valdecilla (Santander), exploraba meticulosamente a sus enfermos e infundía confianza suma.

En fin, ¿qué conseguimos entonces? Deseo referirme a la investigación científica, a la docencia universitaria, a la asistencia en nosocomios y privada, a los Congresos en los que se tomó parte activa y a los logros más evidentes.

En investigación médico-biológica, más aplicativa que fundamental o básica, subrayaríamos los trabajos de la Escuela de Cajal, anatómicos y fisiológicos, debidos al vicjo maestro y a sus geniales discípulos; lo que hizo Emilio Mira en materia de psicología y de picotecnia; y más modestamente nosotros en el campo de la neuro-radiología (doble mielografía simultánea con aire y lipiodol) y encefalografía gaseosa y arterioencefalografía coincidentes.

Y, de nuevo, no agoto la lista de investigaciones trascendentes.

En la Universidad Autónoma de Barcelona (1933), su Patronato instituyó cátedras de Psiquiatría y de Neurología, para enseñar clínica en el período de la licenciatura y en el del doctorado en Medicina.

Ulteriormente, la Universidad Central de Madrid, iba a proveer —quedando desiertas las oposiciones— la cátedra de Psiquiatría.

Los hospitales todos fueron mejorando las instalaciones, la organización y las tareas científicas. En Barcelona se creó una buena clínica psiquiátrica municipal de urgencia, con dos secciones (psiquiátrica y neurológica), que más tarde se convirtieron en Preventorio municipal de Psiquiatría e Instituto Neurológico Municipal.

En el resto del país, el ejemplo resultó provechoso.

Tres Congresos foráneos, el de Barcelona (1929), el de Washington (1930) y el de Berna (1931), sirvieron para recoger los frutos de la Asociación. Uno de los Congresos de alienistas y neurólogos de lengua francesa (todavía se citaba el vocablo alienista) se reunió, con motivo de la Exposición Universal, en la Ciudad Condal. Lo co-presidió Joaquín Gimeno Riera, neuro-psiquiatra admirado en Aragón y el resto de provincias hispanas. En la capital de EE.UU. de A., una comisión oficial integrada por Sacristán, José Germain y nosotros representó a los psiquiatras españoles. Pero la idea y el propósito de aportar unos trabajos

colectivos fracasó. Y en la capital de Suiza, donde se celebró el Primer Congreso Neurológico Internacional, el comité nacional lo formaron Gonzalo R. Lafora, B. Rodríguez Arias, W. López Albo, Jorge F. Tello y E. Fernández Sanz.

De lo propuesto al Gobierno, en conclusiones, lo legislado —más que nada— fue esto: Liga Española de Higiene Mental, Decreto del 3 de julio de 1931, firmado por Miguel Maura, sobre asistencia del enfermo psíquico, Consejo Superior Psiquiátrico (Ministerio de la Gobernación) y Comisiones asesoras psiquiátrica y neurológica (Generalidad de Cataluña).

Habría de mencionar, lógicamente, otras conquistas, pero bastan a título de símbolo las enumeradas.

Dado lo que he ido exponiendo no sé si me corresponde el homenaje recibido. Lo traspaso, con delicadeza, a la Asociación que nos galvanizó a todos en conjunto.

Tal vez sea yo, únicamente, el punto de partida de una empresa cultural. Más pendiente de la asistencia colectiva y pública, que de la privada (la que calificara J. Sanchis Banús de «áurea»), me lancé plenamente, sin descanso, imponiéndome a lo educado en ocasiones, para suplir fallas solamente, a un quehacer de virtud mutua.

De raigambre celta, nací y me he criado a orillas del Mediterráneo, que ensalzo frecuentemente.

Pues bien, un hombre mediterráneo, por su circunstancia, empezó a andar un día junto a la Imperial Tarraco, una fundación romana, para, montado en una carreta que ha surcado numerosas tierras de la península, terminar hoy en Emérita Augusta, otra fundación romana, muy

cerca del lago Proserpina, en la Lusitania de los Césares.

No me he extraviado, gracias a Dios. Reitero mi simple condición de impulsor de una marcha no extinguida en su 50 aniversario.

¡Llor a los muertos que nos tutelaron y nos acompañaron en vida!

Ponencia Neurológica

Discusión

Como presidente de la Mesa y a falta de otros objetantes quisiera manifestar algo, después de hacer presente mi felicitación al profesor E. Varela de Seijas y magníficos colaboradores.

Excelente lección y mejor trabajo clínico en equipo, con una metodología, objetividad, resultados y comentarios dignos de loa.

Así debe trabajarse para inspirar respeto y confianza.

He aquí lo que se me ocurre traer a colación:

I. Ya mi padre, antes de la guerra del 14, tomó parte en Congresos que se titulaban internacionales y de asistencia a los alienados. En Milano (Italia) y en Amsterdam (Holanda) los especialistas ya se dividían en especialistas de manicomio (los Herr Direktor) y los universitarios (los Herr Professor). La docencia, la investigación anatómica, co-

rrespondía, poco menos que exclusivamente, a los últimos.

II. Sacristán, más adelante, se esforzaba en estudiar y recomendar lo anatómo-patológico, en las necropsias que pudieran practicarse en la masa asilar de los establecimientos psiquiátricos.

Y, como los alemanes, pedía una hospitalización mixta, neurológica y psiquiátrica terminal en los manicomios de la época.

III. En el Instituto Neurológico Municipal de Barcelona, con un protocolo —hace más de 10 años— de mil y cientos de autopsias, casi sistemáticas, realizadas en los fallecidos de la casa y de otros nosocomios similares, los hallazgos del tipo de los descritos por Varela y colaboradores sorprendían por su especificidad y frecuencia.

Nueva razón, entre muchas, para

que sea viable o lógica lo de las «Bases Neurológicas de la Psiquiatría».

En fin y para terminar, nosotros mismos en el Hospital Psiquiátrico de San Baudilio de Llobregat, en 1930-36, procedimos —entre más ensayos conexos— a obtener encefalografías gascosas y arteriografías cerebrales coincidentes.

Las dificultades técnicas amilamban y los peligros de inyectar en la carótida soluciones de yoduro sódico todavía más.

La yatrogenia de una exploración nos hizo concluir la ruta imaginada,

que el profesor Egas Moniz alentaba desde Lisboa (Portugal). En uno de sus libros, editado por Masson (de París), incluye una de nuestras radiografías, como espécimen demostrativo.

Subrayo, así, con mayor fuerza de convicción lo afirmado a propósito de las demencias por hidrocefalia con presión normal del «liquor».

La patogenia, en un sentido neurológico, de bastantes trastornos mentales no puede negligirse.

Y esto es todo, por el momento, en mis labios de viejo neurólogo.

* * *

CONGRESO DE NEUROPSIQUIATRIA EN MERIDA

Triunfo de la historia y del progreso

Extremadura —una vez más— ha puesto de manifiesto su gran nivel científico, su cordialidad y el trato deferente con que recibe a sus visitantes. Muchas gracias, que no dejaría fácilmente. Porque los psiquiatras y los neurólogos españoles, que ejercen una medicina normativa y no abandonan las tareas culturales, con la humildad de rigor, aprecian los honores y saben de lo que implica excederse en consideraciones.

Mérida, Cáceres y Badajoz, además de otras poblaciones, recibieron a los especialistas y acompañantes en

unas aulas modernas y frente a monumentos y lugares colmados de historia, con naturalidad, virtud, elegancia y señorío. Un ayer glorioso y un presente brillante se dan la mano.

Los doctores Martínez Manzano y O. Delgado —dirigiendo un excelente equipo de facultativos— han organizado un Congreso difícil de imitar por lo perfecto, agradable y útil. Sesiones concurren, debates trascendentes y esparcimientos muy a tono.

El Hospital Psiquiátrico «Adolfo Díaz-Ambrona», a punto de inaugurarse, ha sido una sede óptima del

encuentro de unos miembros doctos a los 50 años de la fundación de la Sociedad.

Decir que el nuevo Centro asistencial representa lo mejor entre lo bueno sería, evidentemente, poco. La concepción estructural y dinámica del mismo, su ubicación, la belleza de los pabellones, de los paseos y de los espacios verdes y muchas más cosas inherentes a un hospital modelo, subyugan al que —por definición en la crítica, al exigente— tendrían que motejarlos u oponerse a su instauración y funcionamiento.

El magno salón de conferencias no admite superación en ningún aspecto.

La audición en el «teatro griego» —un acto de los del bimilenario de la emérita augusta— y los banquetes ofrecidos por las autoridades, con excursiones a parajes de encanto, hicieron las delicias de todos.

Insisto, los extremeños y su tierra acogen en familia, con bondad y a lo espléndido. La grandeza y la servidumbre, inseparables, de una antigua colonia romana y de los pueblos de origen de los conquistadores de América saltan a la vista.

Los numerosos temas expuestos y discutidos —tras lo ocurrido en Valladolid— hacía presumir un cisma entre los aferrados a la clínica psiquiátrica tradicional, biológica y médica por antonomasia, a la vera de tendencias sociogenéticas casi exclusivas.

Creo, honradamente, que la praxis debe y no debe ser comunitaria, se-

gún las circunstancias. Ni lo viejo está en desuso, más bien en auge, ni lo social como fuente de trastornos emotivos ha de negligirse.

El cuento de siempre, al estimar una situación, una problemática: historia y progreso hermanados, jamás en pugna.

La asistencia nosocomial u hospitalaria, la colectiva, no niega la anhelada relación médico-enfermo, ni la visita privada.

Para bastantes, conmigo, lo fundamental es tratar idóneamente al doliente, sea como sea, acordándose de la profilaxis de los trastornos y de lo aplicativo en una sociedad occidental civilizada.

Y prediquemos sin cesar con el ejemplo, meta ideal.

Al renovarse ampliamente la Junta Directiva, producto de una votación secreta sin tacha, de las dos candidaturas en juego, una ganó substancialmente. Los que pudieran tildarse de clásicos se alzaron en cabeza. A mi juicio, con oportunidad, con la suprema dignidad del tolerante y del cortés.

Hipólito Martínez Manzano (Presidente) y Osvaldo Delgado Schwartz (Secretario general) y en su derredor los otros miembros directivos, nos representarán en adelante sapiente, ecuánime, valiente, acertada y delicadamente. No oculto mi alegría.

Puesto que 50 años felices de una trayectoria eficaz —menos eficaz, lógicamente, de lo apetecido— demanda continuidad y vigor. Terminando

con las estériles «guerras» particulares o de grupitos.

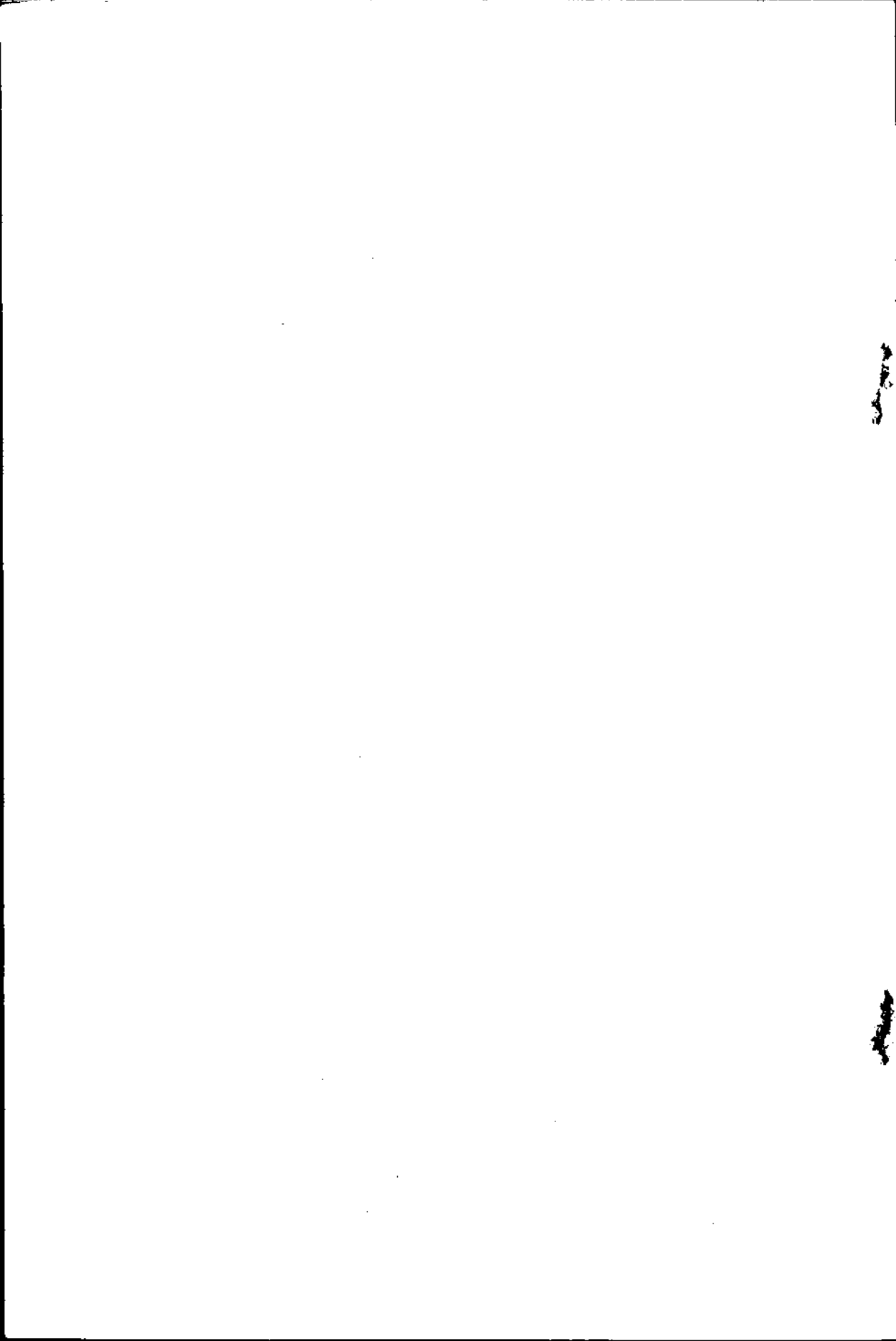
Desde Barcelona (1924-25) a Mérida (1975) nos ha contemplado la Monarquía de Alfonso XIII, la segunda República y el Régimen institucional de Francisco Franco, sin que los Estatutos fundacionales fueran objetados en su base. Tan sólo lo adjetivo ha merecido retoques o incorporaciones.

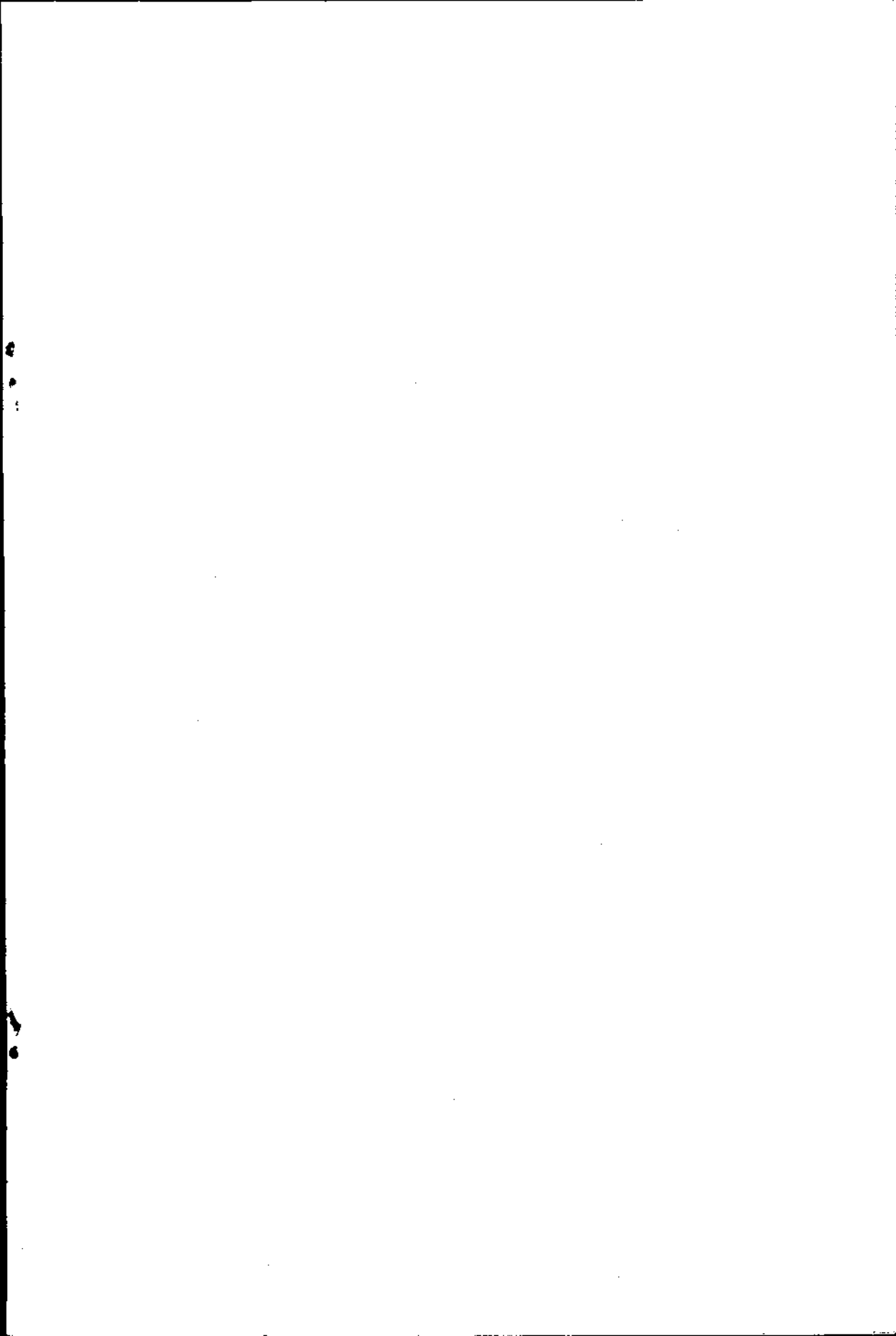
Rige, aún, el mismo tipo de propuestas y las Reuniones o los Congresos han surgido y se han dado en

muchas tierras hispanas del litoral y del interior, más de 20 veces.

A la gratitud que merecen Extremadura y sus adalides, a la impresión que causan las piedras de siglos, lo que enseña la llamada ruta de los conquistadores y el simbolismo que depara un hospital sin tilde, juntemos un futuro que se nos antoja esperanzador y libre.

Una grey neuropsiquiátrica en paz acredita de Martínez Manzano y de Delgado la maestría y la hombría de bien que les caracteriza.







FORMULA:

Acido acetilsalicílico - Fenacetina - Fosfato de codeína.

INDICACIONES:

ANALGESICO - ANTIPIRETICO - SEDANTE

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

PRECAUCIONES:

Cuando se administra por vía bucal, debe hacerse con precaución en sujetos con ulcus gastroduodenal, gastritis aguda o gastritis crónica con hipercloridria.

POSOLOGIA-PRESENTACION-PRECIO:

1 ó 2 tabletas o supositorios 2 - 3 veces al día.

tubo con 20 tabletas.....	P. V. P. 61,00
" " 10 "	P. V. P. 39,00
sobre " 2 "	P. V. P. 9,00
Adult-caja " 10 supositorios	P. V. P. 81,00
inf " " 10 "	P. V. P. 61,00

en el síndrome gripal
Veganin
 P. V. P. 81,00



**LABORATORIO
 SUBSTANCIA**

POL. MD. MANZO BERRIO - P. DE LOS REYES