



Año 1916

Núm. 3141

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**LA VIA ENDOVENOSA**  
**≡ EN TERAPEUTICA ≡**

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

**MARIO FIGUEROA ALCORTA**



"LAS CIENCIAS"

LIBRERÍA Y CASA EDITORA DE A. GUIDI BUFFARINI  
CÓRDOBA 1877 - BUENOS AIRES

*Alta D. 91.10*



**LA VIA ENDOVENOSA**  
**≡ EN TERAPÉUTICA ≡**



Año 1916

Núm. 3141

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

---

# LA VIA ENDOVENOSA ≡ EN TERAPEUTICA ≡

— = —

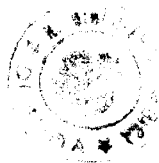
TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

MARIO FIGUEROA ALGORTA

— = —



"LAS CIENCIAS"

LIBRERÍA Y CASA EDITORA DE A. GUIDI BUFFARINI  
CÓRDOBA 1877 - BUENOS AIRES

- La Facultad no se hace solidaria de las  
opiniones vertidas en las tesis.

*Artículo 162 del R. de la F.*

# FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

## ACADEMIA DE MEDICINA

### Presidente

DR. D. JOSÉ PENNA

### Vice-Presidente

DR. D. DOMINGO CABRED

### Miembros titulares

1.   »   »   EUFEMIO UBALLES
2.   »   »   PEDRO N. ARATA
3.   »   »   ROBERTO WERNICKE
4.   »   »   PEDRO LAGLEYZE
5.   »   »   JOSÉ PENNA
6.   »   »   LUCIS GÜEMES
7.   »   »   ELISEO CANTÓN
8.   »   »   ANTONIO C. GANDOLFO
9.   »   »   ENRIQUE BAZTERRICA
10.  »   »   DANIEL J. CRANWELL
11.  »   »   HORACIO G. PIÑERO
12.  »   »   JUAN A. BOBRI
13.  »   »   ANGEL GALLARDO
14.  »   »   CARLOS MALBRAN
15.  »   »   M. HERRERA VEGAS
16.  »   »   ANGEL M. CEBTENO
17.  »   »   FRANCISCO A. SICARDI
18.  »   »   DIÓGENES DECOUR
19.  »   »   BALDOMERO SOMMER
20.  »   »   DESIDERIO F. DAVEL
21.  »   »   GREGORIO ARAOZ ALFARO
22.  »   »   DOMINGO CABRED
23.  »   »   ABEL AYERZA
24.  »   »   EDUARDO OBEJERO

### Secretarios

DR. D. DANIEL J. CRANWELL  
»   MARCELINO HERRERA VEGAS



# FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

---

## ACADEMIA DE MEDICINA

### **Miembros Honorarios**

1. DR. D. TELÉMACO SUSINI
2. > > EMILIO R. CONI
3. > > OLHINTO DE MAGALHÃES
4. > > FERNANDO VIDAL
5. > > OSVALDO CRUZ



# FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

## **Decano**

DR. D. E. BAZTERRICA

## **Vice Decano**

DR. CARLOS MALBRÁN

## **Consejeros**

DR. D. LUIS GÓMEZ  
    »    » ENRIQUE BAZTERRICA  
    »    » ENRIQUE ZÁRATE  
    »    » PEDRO LACABERA  
    »    » ELISEO CANTÓN  
    »    » ANGEL M. CENTENO  
    »    » DOMINGO CABRED  
    »    » MARCIAL V. QUIROGA  
    »    » JOSÉ ARCE  
    »    » ABEL AYERZA  
    »    » EUFEMIO UBALLES (con lic.)  
    »    » DANIEL J. CRANWELL  
    »    » CARLOS MALBRÁN  
    »    » JOSÉ F. MOLINARI  
    »    » MIGUEL PUIGGARI  
    »    » ANTONIO C. GANDOLFO (Suplente)

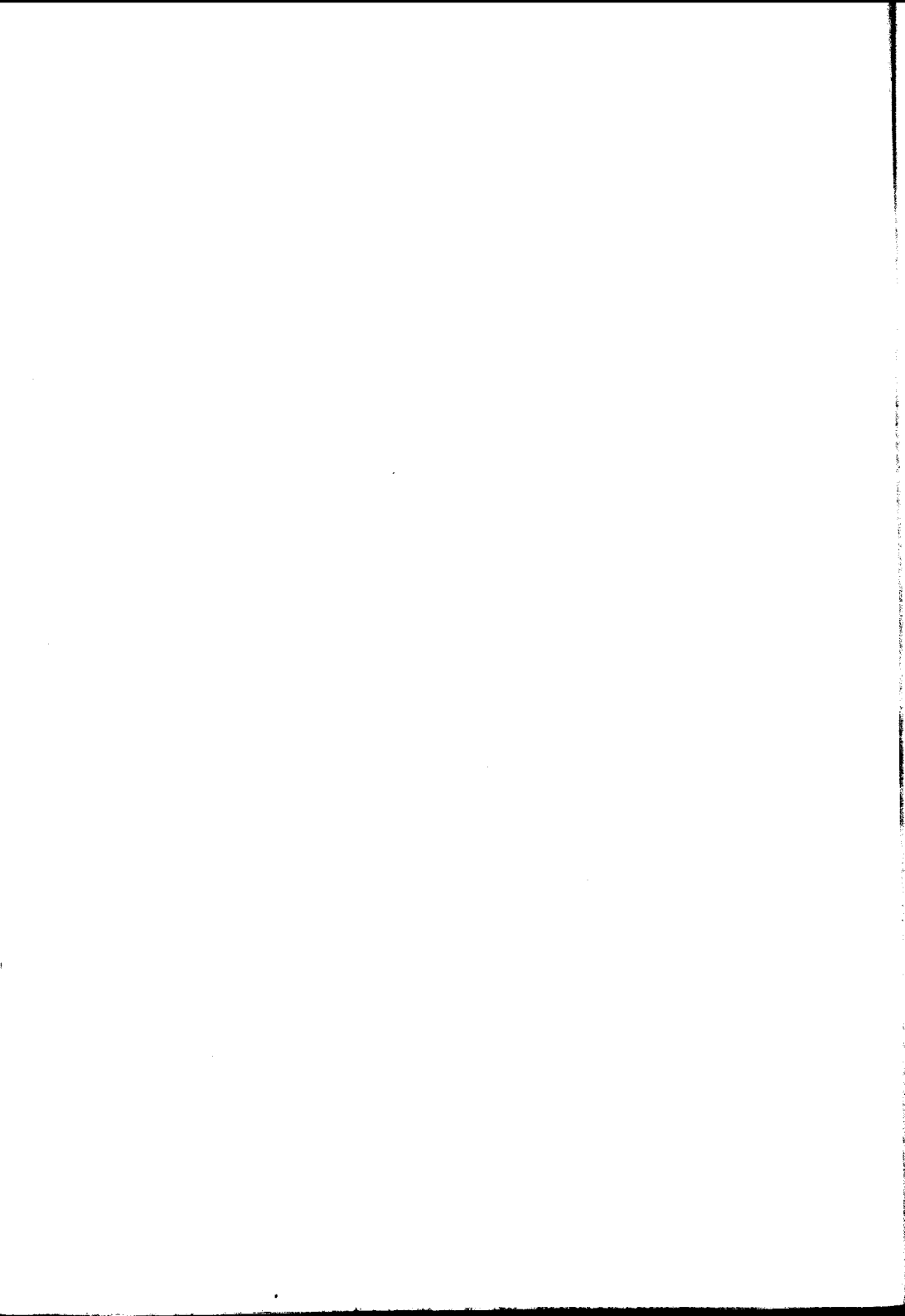
## **Secretarios**

DR. P. CASTRO ESCALADA (Consejo directivo)  
    »    » JUAN A. GABASTOU (Facultad de Medicina)



## ESCUELA DE MEDICINA

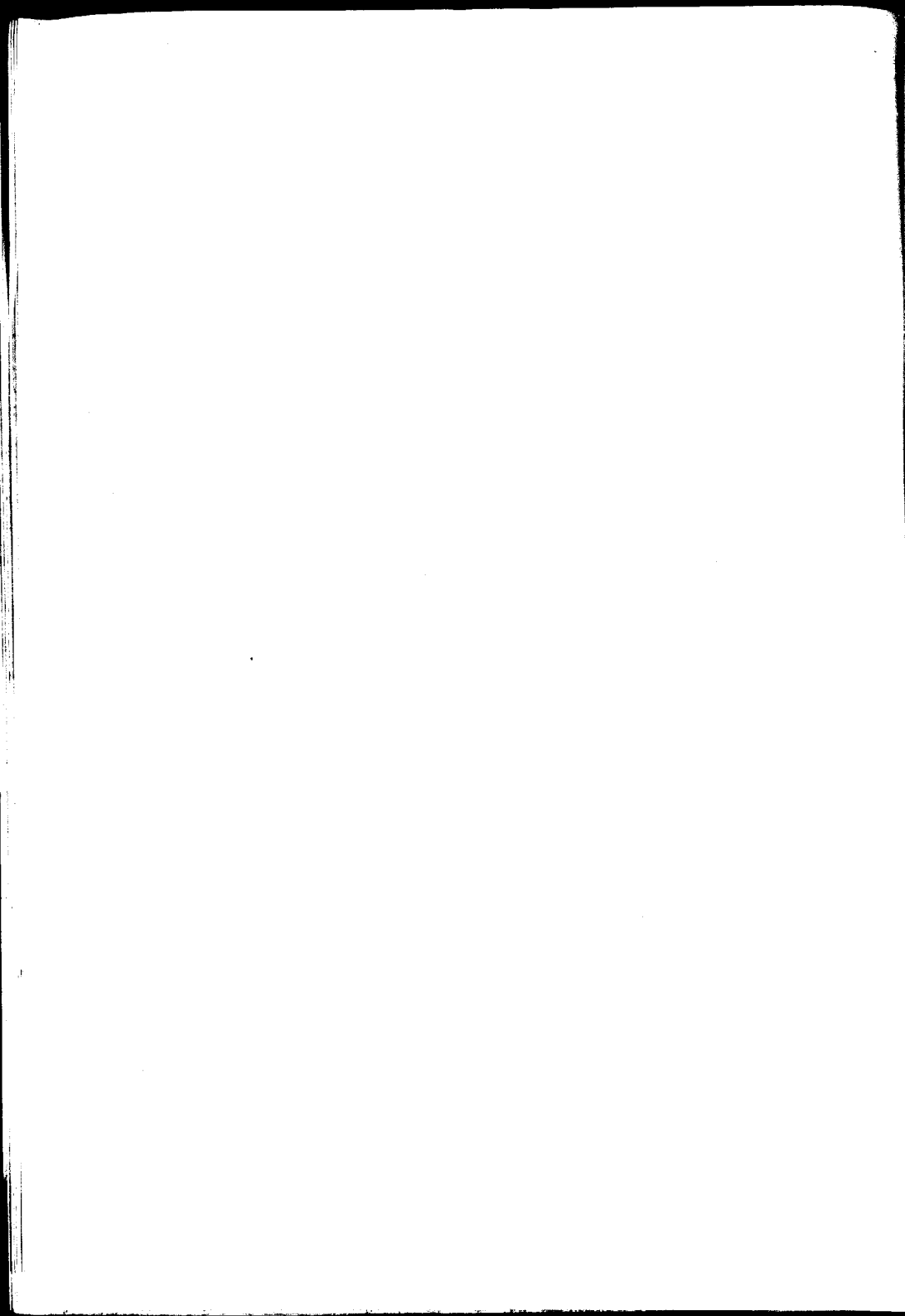
<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos Titulares</b>
Zoología Médica.....	Dr. PEDRO LAGAVERA
Botánica Médica.....	» LUCIO DURAÑONA
Anatomía Descriptiva.....	» RICARDO S. GÓMEZ
Anatomía Descriptiva.....	» R. SARMIENTO LASPIUR
Anatomía descriptiva.....	» JOAQUIN LOPEZ FIGUEROA
Anatomía descriptiva.....	» PEDRO BELOU
Química Médica.....	» ATANASIO QUIROGA
Histología.....	» RODOLFO DE GAINZA
Física Médica.....	» ALFREDO LANARI
Fisiología General y Humana.....	» HORACIO G. PIÑERO
Bacteriología.....	» CARLOS MALBRÁN
Química Médica y Biológica.....	» PEDRO J. PANDO
Higiene Pública y Privada.....	» RICARDO SCHATZ
Semiología y ejercicios clínicos.....	{ » GREGORIO ARAOZ ALFARO
	» DAVID SPERONI
Anatomía Topográfica.....	» AVELINO GUTIERREZ
Anatomía Patológica.....	» TELEMACO SUSINI
Materia Médica y Terapéutica.....	» JUSTINIANO LEDESMA
Patología Externa.....	» DANIEL J. CRANWELL
Medicina Operatoria.....	» LEANDRO VALLE
Clinica Dermato-Sifilográfica.....	» BALDOMERO SOMMER
» Génito-uritarias.....	» PEDRO BENEDIT
Toxicología Experimental.....	» JUAN B. SEÑORANS
Clinica Epidemiológica.....	» JOSE PENNA
» Oto-rino-laringológica.....	» EDUARDO OBEJERO
Patología Interna.....	» MARCIAL V. QUIROGA
Clinica Oftalmológica.....	» PEDRO LAGLEYZE
» Médica.....	» LUIS GUEMES
» Médica.....	» LUIS AGOTE
» Médica.....	» IGNACIO ALLENDE
» Médica.....	» ABEL AYERZA
» Quirúrgica.....	» PASCUAL PALMA
» Quirúrgica.....	» DIÓGENES DECOUD
» Quirúrgica.....	{ » ANTONIO C. GANDOLFO
	» MARCELO T. VIÑAS
» Neurológica.....	» JOSE A. ESTEVES
» Psiquiátrica.....	» DOMINGO CABRED
» Obstétrica.....	» ENRIQUE ZARATE
» Obstétrica.....	» SAMUEL MOLINA
» Pediatría.....	» ANGEL M. CENTENO
Medicina Legal.....	» DOMINGO S. CAVIA
Clinica Ginecológica.....	» ENRIQUE BAZTEERRICA



# ESCUELA DE MEDICINA

## PROFESORES EXTRAORDINARIOS

Asignaturas	Catedráticos extraordinarios
Zoología médica.....	DR. DANIEL J. GREENWAY
Histología.....	" JULIO G. FERNANDEZ
Física Médica.....	" JUAN JOSÉ GALIANO
Bacteriología.....	" JUAN CARLOS DELFINO
	" LEOPOLDO URIARTE
Anatomía Patológica.....	" JOSÉ BADIA
Clinica Ginecológica.....	" JOSÉ F. MOLINARI
Clinica Médica.....	" PATRICIO FLEMING
Clinica Dermato-sifilográfica.....	" MAXIMILIANO ABERASTURY
" Génito urinaria.....	" BERNARDINO MARAINI
Clinica Neurológica.....	" JOSÉ R. SEMPRUN
	" MARIANO ALERRALDE
Clinica Pediátrica.....	" BENJAMIN T. SOLARI
Clinica Psiquiátrica.....	" ANTONIO F. PIÑERO
	" MANUEL A. SANTAS
Clinica Quirúrgica.....	" FRANCISCO LLOBET
Clinica Quirúrgica.....	" MARCELINO HERRERA VEGAS
Patología interna.....	" RICARDO COLON
Clinica oto-rino-laringológica.....	" ELISEO V. SEGURA
" Psiquiátrica.....	" JOSÉ T. BORDA



## ESCUELA DE MEDICINA

Asignaturas	Catedráticos sustitutos
Botánica Médica.....	DR. RODOLFO ENRIQUEZ
Zoología Médica.....	GUILLELMO SEEBER
Anatomía Descriptiva.....	SILVIO E. PARODI
Fisiología general y humana.....	EUGENIO GALLI
	FRANK L. SOLER
	BERNARDO HOUSSAY
	RODOLFO RIVAROLA
Bacteriología.....	ALOIS BACHMANN
Química Biológica.....	GERMAN ANSCHUTZ
Higiene Médica.....	BENJAMIN GALARRUE
Semeiología y ejercicios clínicos.....	FELIPE JESTO
	MANUEL V. CARBONELL
	CARLOS BONORINO UDAONDO
Anat. Patológica.....	ALFREDO VITON
Materia Médica y Terapia.....	JOAQUIN LLAMBIAS
Medicina Operatoria.....	ANGEL H. ROFFO
	JOSE MORENO
	ENRIQUE PINOCHIEFFO
	CARLOS ROBERTSON
Patología externa.....	FRANCISCO P. CASTRO
	CASTELFORT LUGONES
	NICOLAS V. GIECO
Clinica Dermato-sifilográfica.....	PEDRO L. BALINA
» Genito-urinaria.....	BERNARDINO MARAINI
» Epidemiológica.....	JOAQUIN XIN POSADAS
» Oftalmológica.....	FERNANDE R. TORRES
» Oto-rino-laringológica.....	ENRIQUE B. DEMARIA
	ADOLFO NOCEPI
	JUAN DE LA CRUZ CORREA
	MARTIN CASTRO ESCALADA
Patología interna.....	PEDRO LABAQUI
	LEONTIDAS JOSE FACIO
	PABLO M. BARLARO
	EDUARDO MARL O
	JOSE ARCE
	ARMANDO R. MAROTTA
	LUIS A. TAMINI
	MIGUEL SUSSINI
Clinica Quirúrgica.....	ROBERTO SOLE
	PEDRO CHUTRO
	JOSE M. JORGE (hijo)
	OSCAR COPELLO
	ADOLFO F. LANDIVAR
	VICENTE DIMITRI
Clinica Neurológica.....	ROMULO H. CHIAPPORI
	JUAN JOSE VITON
	PABLO J. MORSAINE
	RAFAEL A. BELLERICH
	IGNACIO BLAZ
» Médica.....	PEDRO ESCUDERO
	MARIANO R. CASTEX
	PEDRO J. GARCIA
	JOSE DESTEFANO
	JUAN B. GOYENA
	JUAN JACOBO SPANGENBERG
	MAMERTO ACEÑA
	GENARO SISTO
» Pediátrica.....	PEDRO DE ELIZALDE
	FERNANDO SCHWEIZER
	JUAN CARLOS NAVARRO
	JAIME SALVADOR
» Ginecológica.....	TORIBIO PICCARDI
	GABRIEL R. CIRIO
	OSVALDO L. BOTTARO
	ARTURO ENRIQUEZ
	A. PERALTA RAMOS
	FAUSTINO J. TRONGE
» Obstétrica.....	JUAN B. GONZALEZ
	JUAN C. RISSO DOMINGUEZ
	JUAN A. GABASTOU
	ENRIQUE A. BOERO
	JOAQUIN V. GNECCO
Medicina legal.....	JAVIER BRANDAN
	ANTONIO PODESTA

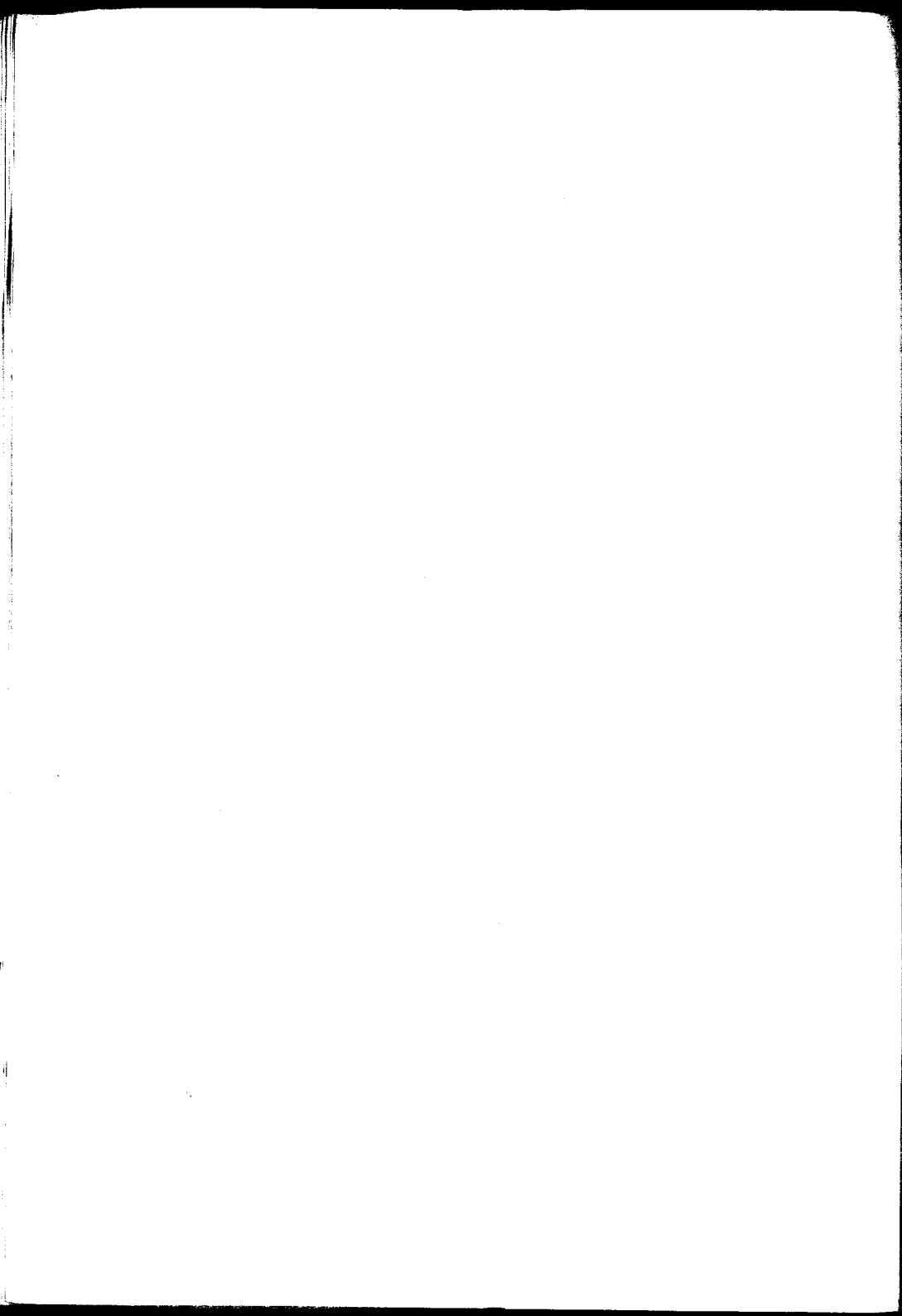


# ESCUELA DE FARMACIA

---

<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos titulares</b>
Zoología general: Anatomía. Fisiología comparada.....	DR. ANGEL GALLARDO
Botánica y Mineralogía.....	» ADOLFO MEJICA
Química inorgánica aplicada.....	» MIGUEL PUTIGARI
Química orgánica aplicada.....	» FRANCISCO C. BARRAZA
Farmacognosia y posología razonadas..	SR. JUAN A. DOMINGUEZ
Física Farmacéutica.....	DR. JULIO J. GATTI
Química Analítica y Toxicológica (primer curso).....	» FRANCISCO P. LAVALLE
Técnica farmacéutica.....	» J. MANUEL IRIZAR
Química analítica y toxicológica (segundo curso) y ensayo y determinación de drogas.....	» FRANCISCO P. LAVALLE
Higiene, legislación y ética farmacéuticas.....	» RICARDO SCHATZ

<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos sustitutos</b>
Técnica farmacéutica.....	SR. RICARDO ROCCATAGLIATA
Farmacognosia y posología razonadas....	» PASCUAL CORTI
Física farmacéutica.....	» OSCAR MIALOCK
Química orgánica.....	DR. TOMÁS J. RUMI
Química analítica.....	SR. PEDRO J. MESIGOS
Química inorgánica.....	» LUIS GUGLIALMELLI
	DR. JUAN A. SANCHEZ
	» ANGEL SABATINI



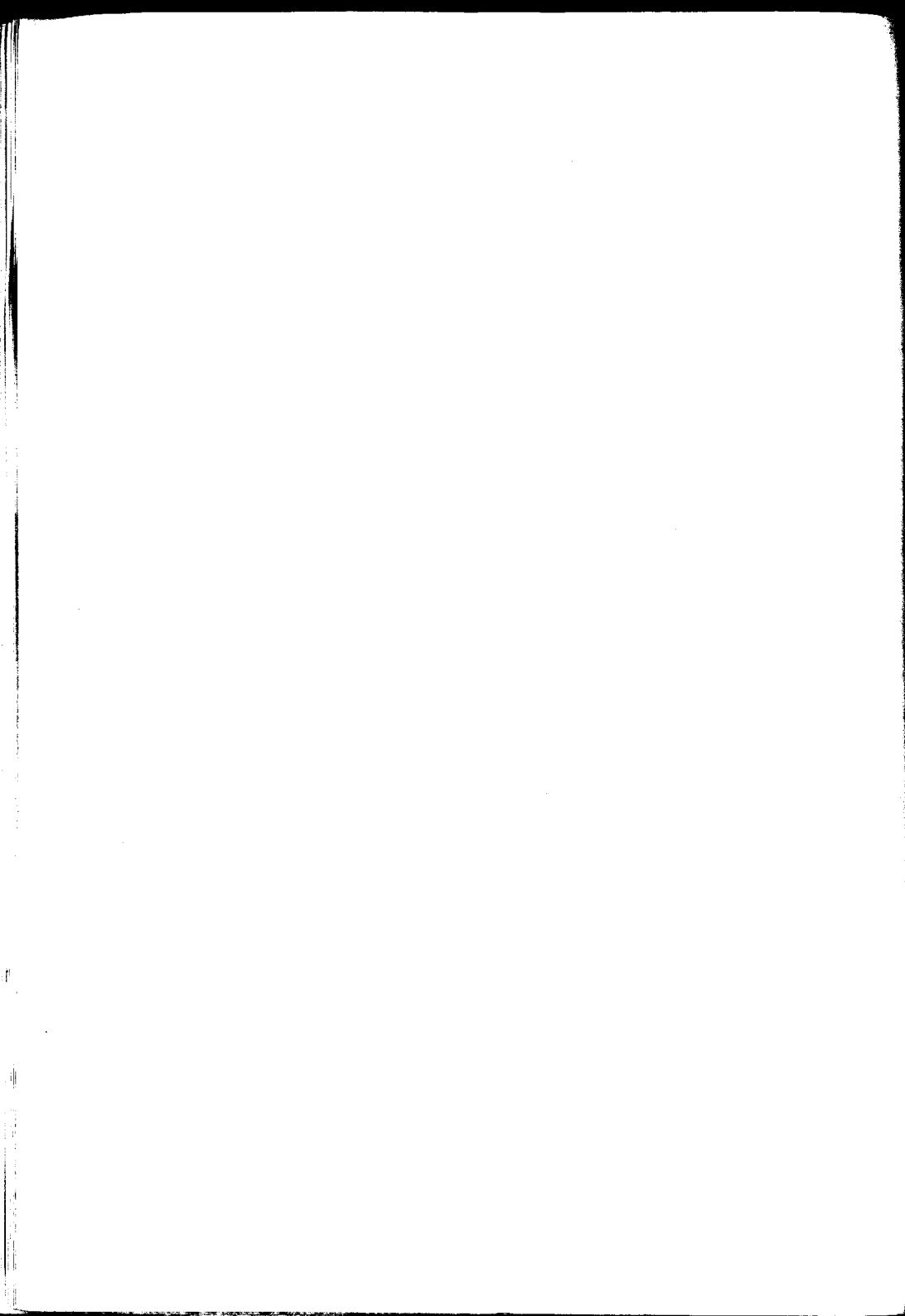
## ESCUELA DE ODONTOLOGIA

---

<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos titulares</b>
1er. año.....	DR. RODOLFO KRAUZQUIN
2º. año.....	> LEON PEREYRA
3er. año.....	> N. ETCHEPAREBORDA
Protesis Dental.....	Sr. ANTONIO J. GUARDO

### **Catedráticos suplentes**

DR. ALEJANDRO CABANNE  
,, TOMÁS S. VARELA (2º año)  
,, JUAN U. CARREA (Protesis)

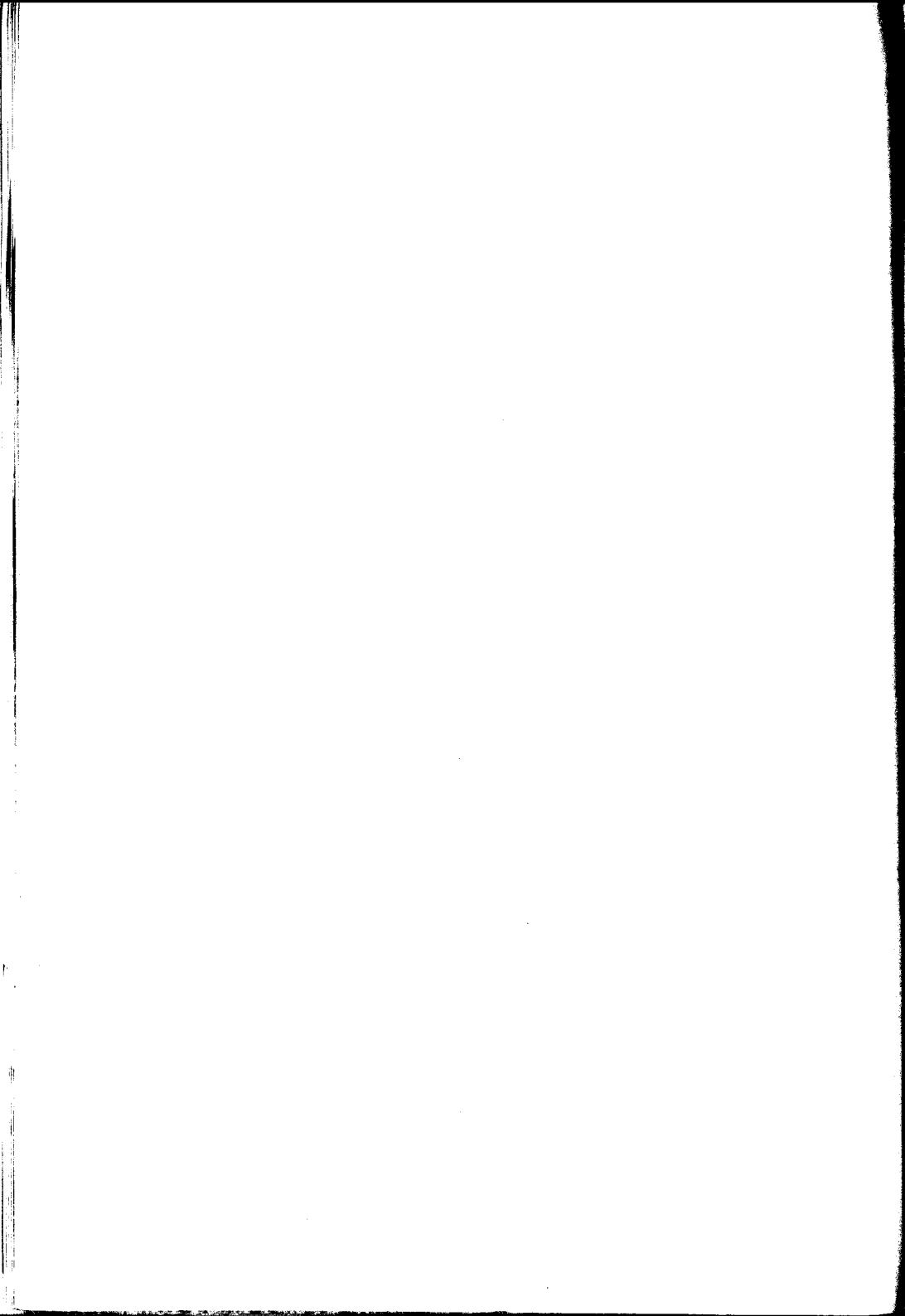


## ESCUELA DE PARTERAS

---

<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos titulares</b>
<i>Primer año:</i>	
Anatomía, Fisiología, etc.....	DR. J. C. LLAMES MASSINI
<i>Segundo año:</i>	
Parto fisiológico .....	DR. MIGUEL Z. O'FARRELL
<i>Tercer año:</i>	
Clinica obstétrica.....	DR. FANOR VELARDE
Puericultura.....	DR. UBALDO FERNANDEZ

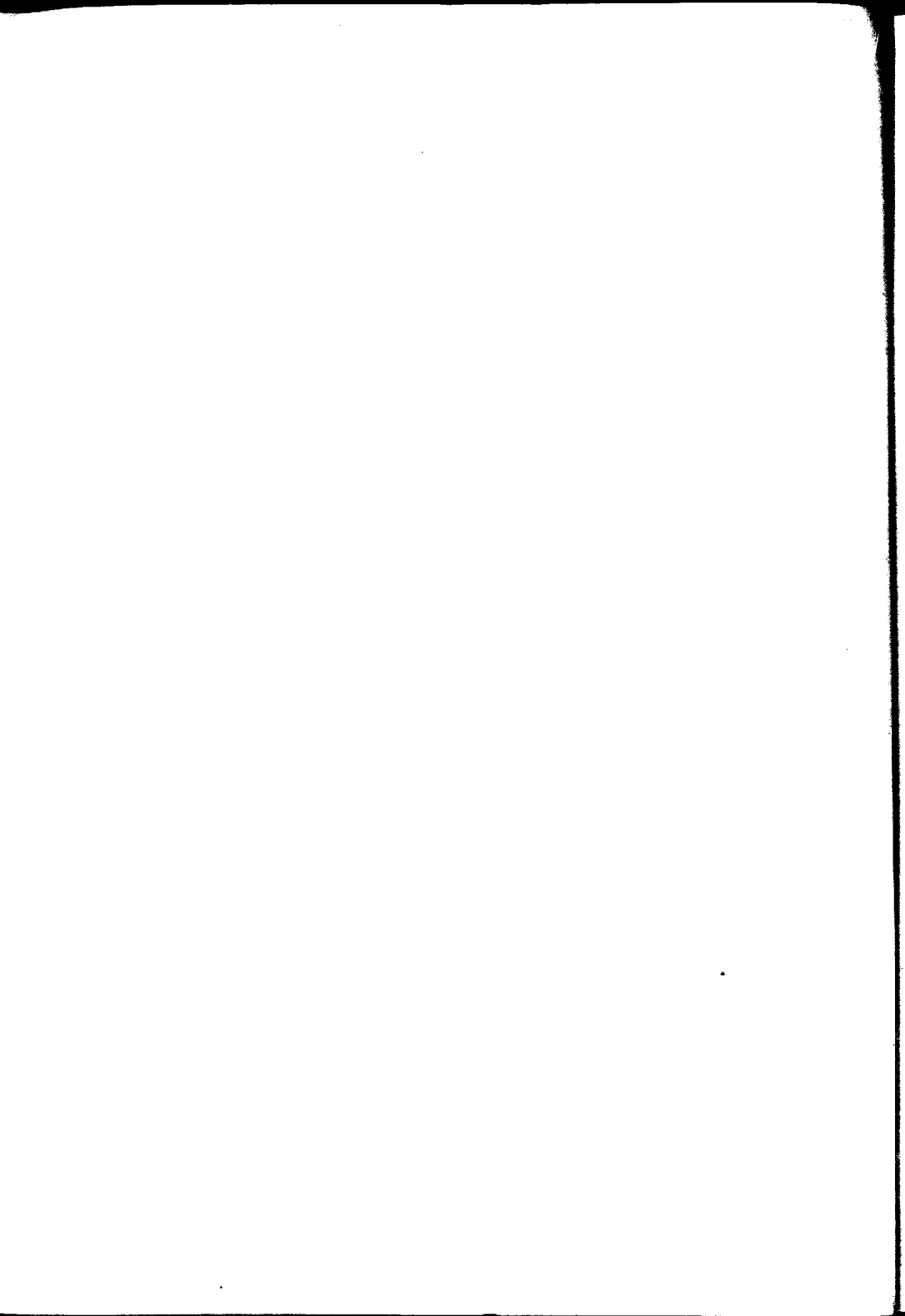
---



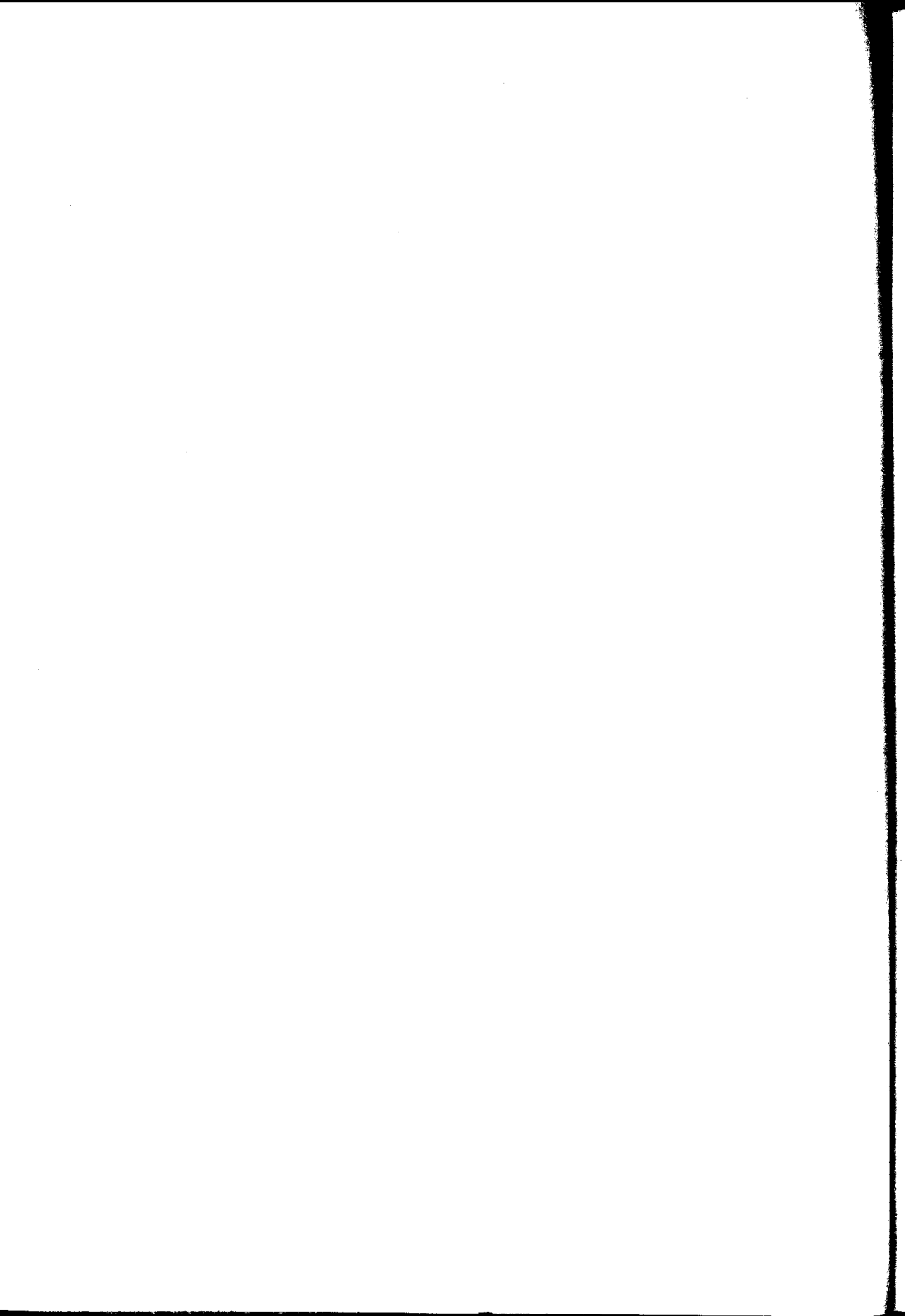
**Padrino de tesis :**

**Doctor JOSÉ PENNA**

**Académico de la Facultad de Ciencias Médicas  
Profesor de Clínica Epidemiológica**



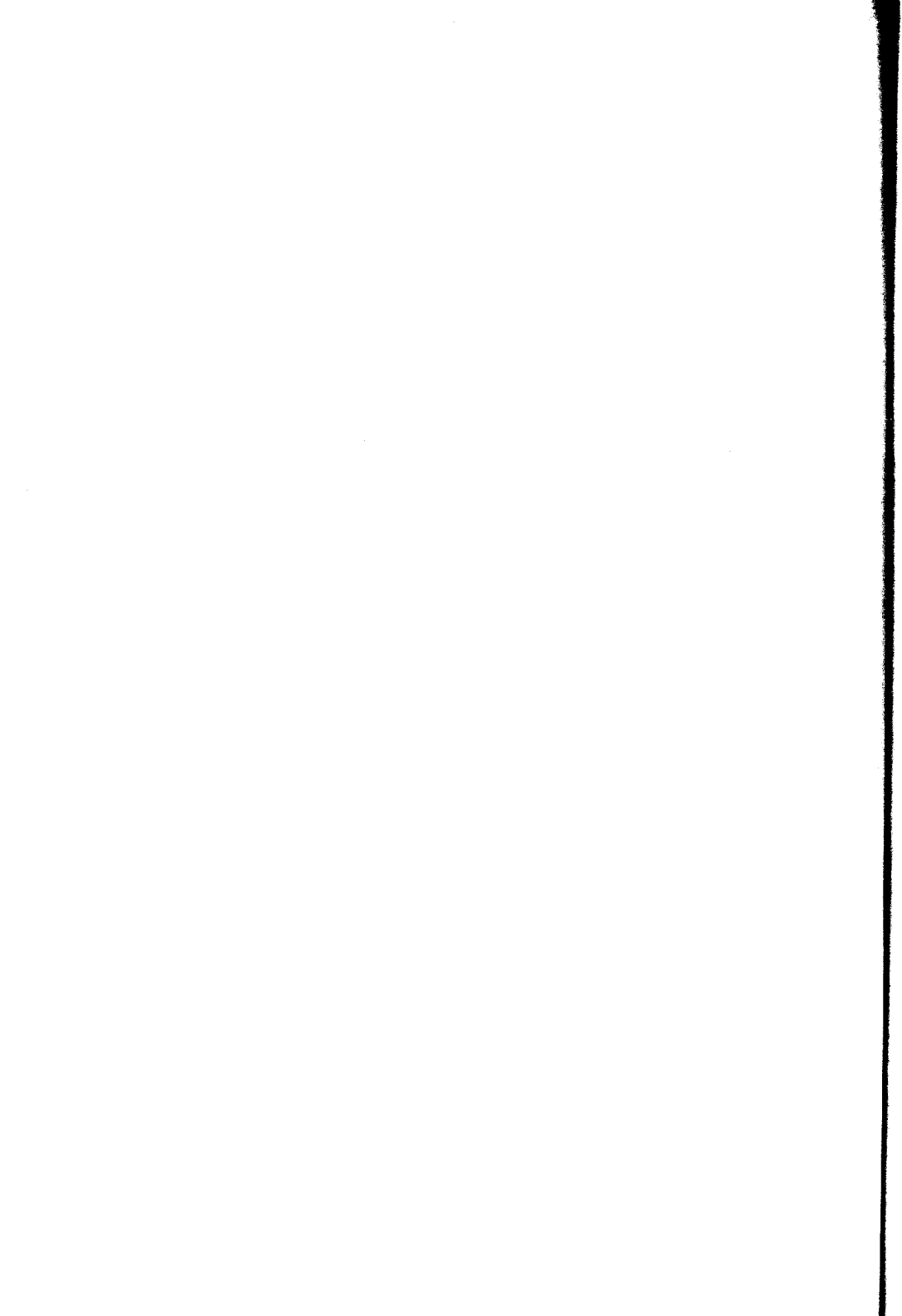
A MIS QUERIDOS PADRES



Señores Profesores :

Careciendo del tiempo necesario, no me ha sido posible abarcar por completo, como eran mis deseos, todo el extenso tema que representa el título de mi tesis. He tomado de entre los medicamentos que se emplean por la vía endovenosa aquellos que me parecieron de más importancia práctica y he escrito de ellos lo que se refiere a la dosis y forma de aplicación. Por no apartarme del tema propuesto no publico observaciones clínicas, a pesar de contar con muchas de ellas para cada uno de los medicamentos que trato ; exceptuando, sin embargo, al hablar del suero anti-meningocócico, donde si lo hago es porque a la publicada la considero de mucha enseñanza médica.

No quiero terminar sin antes hacer público mi agradecimiento a todos aquellos que fueron mis maestros y al doctor Penna que me acompaña en éste, mi último trabajo, mi sincero agradecimiento y afecto.



## Historia

Por los datos que podemos sacar de los clásicos griegos y latinos, tenemos la convicción de que la medicación endovenosa fué empleada por los alquimistas y médicos de la edad media y moderna, aunque en forma sumamente rudimentaria. Esta convicción la hemos hecho por haber encontrado relaciones como la de Sismondi y Raynaldi y por Villari en la vida de Gerónimo Savonarole, en la que cuentan que en 1492 un médico judío le practicó la transfusión al Papa Inocencio VIII.

Libavius, célebre alquimista que vivió en el siglo XVI, publicó en 1615 una obra en la que de la manera más clara explicaba la transfusión de la sangre del hombre sano al hombre enfermo, no sin dejar entrever en ella las supersticiones de su época.

En 1628, con el descubrimiento de la circulación de la sangre por G. Harvey, recibió un nuevo impulso la vía endovenosa en la medicina. Este,

en la publicación de su estudio sobre su descubrimiento, indicaba la posibilidad y la manera como podían introducirse medicamentos en las venas. Sin embargo, en un libro de Leblond de 1642, aparece relatado el hecho siguiente, que posiblemente es anterior a Harvey: un cazador alemán, vasallo de un gran señor de la alta Alsacia, inyectaba a través de un huesito de pollo en la vena de sus perros, vinos generosos, aguardientes y a veces algunos otros medicamentos. Los perros, después de haberse dormido, despertaban sin experimentar trastornos posteriores.

Pottier en el 1638 y Robert de Gabets en 1651, propusieron la transfusión de la sangre, pero sin ejecutarla. Cinco años más tarde, Christ Wren inyecta por vía endovenosa a un perro una solución de opio en vino de Jerez; el animal después de un momento de somnolencia, queda perfectamente. Por esta misma época, Boyle inyecta en las venas de un criminal azafrán antimónico y éste cae desvanecido.

Clarke inyecta leche, caldo y cerveza; ensaya la transfusión, pero sin resultado. Lower, en el año 1666, practica con éxito la transfusión en los perros. Estas experiencias fueron repetidas un año más tarde por Denys que después de varios ensayos se resuelve a practicarla en el hombre con resultados muy halagüenos; en tres enfermos inyecta

sangre de carnero y de vaca con gran resultado.

Con todo eso se llega a una especie de delirio por esta nueva vía. Ore, en su libro sobre la transfusión de la sangre, escribe : « Los médicos, los filósofos, los poetas, la consideran como un medio infalible de triunfar fácilmente de las enfermedades, de dar las fuerzas a aquellos que les faltaban, de luchar contra el desgaste del tiempo, ella debía en una palabra, traer la regeneración completa de la humanidad ».

En Inglaterra, en Alemania y en Italia, se obtuvieron iguales resultados. Numerosas experiencias sobre animales probaron que se podía inyectar opio en pequeñas cantidades, alcohol diluido, sal, azúcar, sin consecuencias mortales, y que producían los mismos efectos que ingeridos. En Alemania, Major, Elscholtz, Fabricius, inyectan líquidos medicamentosos en las venas de distintos enfermos que curan.

En una correspondencia médica, el doctor Charpignon, de Orleans, habla de unos documentos que quedaron inéditos de un médico Godefroy y que considera muy interesantes. En ellos discute la transfusión de la sangre que rechaza como mortal, mientras que aprueba con todo calor las inyecciones de sustancias medicamentosas en las venas. Cita tres experiencias tentadas por Fabricius en el hospital

de Dantzig. Dos de ellas tuvieron lugar en mujeres atacadas de epilepsia y de una enfermedad mal definida; no se curaron, pero no hubo accidentes. La substancia inyectada está escrita por Godfroy en latín: «*medicamentum purgans*», y en el *Journal des Savants* (1667-1660), «*liqueur purgative*». El tercer hecho es el siguiente: un soldado atacado de una sífilis muy vieja con exóstosis numerosas; se le inyecta en la vena del brazo 3 gramos del «*liqueur purgative*». Gran dolor en el codo, hinchazón del brazo; al cabo de cuatro horas el medicamento obra; 5 deposiciones que se repitieron los días siguientes; las exóstosis disminuyen y pronto desaparecen completamente todas las trazas de su afección venérea. Quizás ese licor purgante se tratara de calomel que era en esa época la panacea universal de Paracelse.

Los médicos pensaron que con la acción directa de los medicamentos en la sangre ellos destruirían el principio y la causa de la enfermedad; se llegó a creer que con la transfusión se podía cambiar el estado mental de los alienados, que en dos esposos se podría hacer cesar la incompatibilidad de caracteres por el intercambio de pequeñas cantidades de sangre!, que por medio de inyecciones endovenosas se podría inculcar la sabiduría a los reyes! Felizmente, este loco entusiasmo no fué de

larga duración; muy pronto los reveses se encargaron de demostrarles la verdad, y mezclándose a ellos la calumnia se llegó hasta prohibir por las cortes de Roma (1668), la práctica de estas inyecciones en los países católicos.

En el mismo año, una sentencia de Châtelet, de Paris, prohíbe la transfusión bajo pena de prisión. Se comprende pues, que rápidamente cayera este método en desuso para permanecer completamente olvidado por el largo espacio de un siglo.

Es hacia el año 1776 que reaparecen las inyecciones de líquidos medicamentosos en las venas, pero ahora bajo un punto de vista más racional y no con el entusiasmo delirante que un siglo anterior produjera el cisma. Las experiencias hechas habían demostrado que muchos medicamentos usados por esta vía producían los mismos efectos que administrados por vía gástrica, pero que obraban con mucha más rapidez, y fué basado en ese principio que se renovaron las tentativas.

Por esa época y en el mismo año de 1776, Kobler inyecta 6 granos de tártaro estibiado por vía endovenosa a un sujeto que moría ahogado por un pedazo de carne quedado en el esófago; el enfermo salva por un fuerte vómito con el que expulsa el cuerpo extraño. El doctor Balck, cirujano alemán en el 1784, obtuvo el mismo resultado en

un caso análogo que felizmente vuelve a repetírsele dos años más tarde en una mujer tratada de la misma manera. Estas experiencias fueron repetidas con éxitos brillantes en 1796 por Knopf, y en 1816 por Graef, de Berlin, hechos que tuvieron gran repercusión.

El doctor Viault, autor del que sacamos estos datos, añade : « Hoy sería todavía indicado de obrar de la misma manera en casos parecidos, si el método hipodérmico no pusiera en nuestras manos medios tan eficaces y más simples de provocar los vómitos inyectando substancias vomitivas en el tejido celular, donde las venas las absorben rápidamente ».

Hacia el final de 1700, Meckel inyecta dos granos de emético por vía endovenosa a un abogado para hacerlo reaccionar por los vómitos, y por el mismo tiempo Vallisneri cura a un hombre mordido por un vípedo que estaba en un estado desesperante por la inyección de una cucharadita de café de *corne de cerf*. Un poco más tarde Hemman inyecta en las venas de un atacado de tifus tres onzas de una solución de quinina cuidadosamente filtrada y añadiéndole un poco de espíritu de amoníaco ; el resultado no se hizo esperar, el pulso se hace bueno y poco a poco el enfermo sale del coma en que estaba ; desgraciadamente la mejoría dura poco.

y pronto reaparecen el delirio y la agitación. Hemman animado por el resultado anterior, inyecta una dilución de sal esencial de quinina en cuatro onzas de agua destilada y quince gramos de carbonato de amoníaco. Como anteriormente, la inyección fué seguida de excelente resultado. Poco tiempo después el mismo Hemman inyecta en las venas de una niña epiléptica una solución de *musc* en el agua; las reglas reaparecieron y la enfermita curó. Por esta época empezaron a tratarse por esta vía diferentes afecciones, como la epilepsia, el tétano, la rabia, etc.

Lynn inyecta en las venas de un caballo atacado de tétano, una solución de tabaco; el animal mejora, pero no salva. En el Dictionnaire des Sciences Médicales se registran 5 curaciones en 8 casos de tétano; las substancias que se inyectaban eran vino, valeriana, digital, quinina.

En Berlin también se ensayaron estas inyecciones sin ningún resultado fatal. Magendie (1819) y Gaspar Dam (1824), inyectan en el torrente venoso un litro de agua tibia en una mujer atacada de hidrofobia; la enferma no curó, pero tuvo una remisión de días. Méplain inyecta emetina en un caso de convulsiones y el enfermo cura. Pero hasta el año 1830 y 32, años del cólera en Europa, no se ordena, por decir así, el empleo de esta vía. Herman (químico de Moscou), fué uno

de los primeros que la utiliza. Joenichen por consejo de Herman, inyecta en la vena de los coléricos agua acidulada con ácido acético. Por ese tiempo era popular en Rusia el tratamiento del cólera por la sal, lo que le dió a Joenichen la idea de hacer inyecciones de agua salada. Estas experiencias no trascendieron a los otros países, y es gracias a las investigaciones del célebre químico O'Schaugnessy, de Inglaterra, que se debe la propagación del método. Las conclusiones a que llega O'Schaugnessy son las siguientes: 1º La sangre de los coléricos contiene menos agua que la sangre ordinaria; 2º contiene mucho menos de substancias salinas que la sangre no colérica; 3º la cantidad de albúmina está aumentada.

Guiado por este resultado es que Thom-Lotta administra por vía gástrica una solución salina (más o menos igual a suero fisiológico), pero como le dificultara mucho esta forma de administración los vómitos, pensó emplear la inyección endovenosa que debido a los grandes resultados obtenidos se generalizó rápidamente en toda Inglaterra.

En la Gazette médicale de 1832, M. Littré ha publicado una estadística de 74 casos de cólera ya en último grado, tratados por inyecciones endovenosas de las cuales se registran 22 curaciones que, teniendo en cuenta el grado avanzado de la enferme-

dad en la época del tratamiento, puesto que se trataba de enfermos desahuciados, nos demuestra la bondad del método.

En Francia en las epidemias de cólera de los años 1848-49-53 y 54, hay varias publicaciones. El primero que la aplica es el profesor Magendie.

En cuanto a la transfusión de la sangre no la vemos reaparecer hasta la mitad de siglo (1776); fué el partero inglés James Blundell que después de repetidas experiencias la practicó en una mujer que era atacada de una abundante metrorragia, demostrando que en esos casos es la terapéutica más poderosa de que puede valerse la medicina. Waller y Doubleday obtuvieron los mismos resultados en tres circunstancias idénticas. En 1821, Prévost y Dumas estudiaron experimentalmente la transfusión proveniente de especies diferentes y la condenaron como peligrosa y absurda. Dieffenbach que continuó las buscas de Prévost y Dumas, recomienda la sangre defibrinada. Magendie y Brown-Sequard son también nombres que no deben olvidarse en la historia de la transfusión. Vuelve, pues, la transfusión a la terapéutica médica no ya con el loco entusiasmo de un siglo atrás, sino con bases más sólidas y duraderas. Marmonnier empieza uno de sus trabajos publicado en 1869, diciendo: «Estamos bien lejos de los tiempos donde se pretendía curar

todo con la transfusión de la sangre : la locura, la tisis, el cáncer, las enfermedades cutáneas, la parálisis, la fiebre sin discernimiento ninguno, sin principios fisiológicos asegurados ». En 1775 vuelve a reaparecer en Alemania, Italia, Rusia, el entusiasmo pasado, y así vemos que la transfusión vuelve a ser una especie de « cúralo todo ».

En el mes de octubre de 1869, M. Labbe y Goujon inyectaron cloral en las venas a la dosis de uno a dos gramos en solución acuosa ; observaron inmediatamente un coma profundo precedido de algunos trastornos respiratorios ; este sueño dura de hora y media a tres horas, acompañado de anestesia completa durante un período de 25 minutos a una hora y 15. Cuando Oré empezó su trabajo no conocía esas experiencias.

Es Oré, de Burdeaux, el que verdaderamente tomó con entusiasmo la cuestión de las inyecciones en las venas, ya sea sobre la transfusión de la sangre o sobre las inyecciones de cloral y de otros medicamentos que se emplean por esta vía. El primero de sus libros trata de la transfusión de la sangre ; escribe un artículo sobre su historia en el año 1863, publicado en las Memorias de la Sociedad de Ciencias Físicas y Naturales de Burdeaux, no dejando hacer a sus sucesores nada de nuevo, puesto que los trabajos posteriores no son sino una

mera reseña de la obra del profesor Oré, como lo hace notar muy bien M. Viault en su estudio crítico sobre la transfusión de la sangre, publicado en París en el año 1875 (pág. 9, Tesis 411). El segundo de los libros de Oré fué publicado en el año 1877; trata sobre el cloral y la medicación intravenosa. Empieza su libro haciendo notar que en el año 1872 él mismo había expuesto en una conferencia de la escuela de medicina sus ideas sobre la historia de la absorción, sobre las fuerzas necesarias al cumplimiento de este acto fisiológico y sobre las diversas vías que siguen las sustancias para penetrar en el organismo, llegando a la conclusión de que si el objeto final de la absorción es poner en contado de la sangre los elementos necesarios a la reparación de los materiales usados del organismo, a la conservación de la vida y a la salud, sería bastante más seguro hacerlos penetrar directamente por la inyección en los vasos; de ahí la idea de la inyección venosa, o sea de la inyección intravenosa. Los trabajos bibliográficos que consultó el profesor Oré, lo llevaron a la convicción de que la inyección en las venas habían sido empleada en otros tiempos en el tratamiento de enfermedades graves; es así que Percy administra el opio, la belladona y la datura a 15 tetánicos. En el mes de mayo de 1872, dice Oré, conducían a mi servicio de cirugía

del hospital Saint-André, de Bordeaux, un hombre y una mujer, presentando los síntomas más característicos de la rabia ya en un período avanzado; por el doctor Lande y yo le fueron practicadas a los enfermos en la vena mediana cefálica, inyecciones de agua tibia. Los enfermos mejoraron inmediatamente, pidieron de beber, haciéndolo con gran facilidad y sucumbieron sin las convulsiones que se observan habitualmente; poco tiempo después hacía experiencias con soluciones más o menos concentradas de hidrato de cloral.

Estas fueron comunicadas a la Sociedad Médica en 8 de junio de 1872 por el doctor León Labbé. En ellas se constató que el cloral inyectado en las venas abolía completa e inmediatamente los movimientos y la sensibilidad. De allí nació la idea, que se realizó más tarde, de aplicar esta terapéutica en algunas enfermedades convulsionantes y también como anestesia. En noviembre del mismo año hace Oré la primera inyección endovenosa en el hombre, un tetánico. En febrero de 1873 repite la experiencia en otro caso de tétano. Poco después lo emplea como anestésico de un sujeto al que debía practicarle una resección del hueso calcáneo. Estos resultados fueron expuestos a la Academia de Ciencias, que recibió muy friamente la

nueva conquista médica, dejando al tiempo el cuidado de decidir sobre la cuestión.

Loupart, Deneke, Von Wetter, Bouqué (cirujanos belgas), después de haber estudiado el nuevo método con toda la atención que debían y después de serias experiencias, le prestaron todo su apoyo, habiendo contribuído grandemente a su sostenimiento. Deneke y Von Wetter hicieron una comunicación a la Academia Real de Medicina de Bélgica, sobre la anestesia por inyección intravenosa de cloral que fué muy bien recibida. Después del Congreso de Bruselas (1875), muchos trabajos y muchas experiencias han sido hechos, y Oré dedica todo un volumen a la publicación de ellos.

En 1884, Roux, de Lausanne, hace inyecciones intraarteriales y después inyección intravenosa. Presenta 12 observaciones.

En el año 1881, Hayem en sus « Lecciones sobre la modificación de la sangre bajo la influencia de los agentes medicamentosos y prácticas terapéuticas », habla en las 19 a 27 lecciones de la transfusión de la sangre y de las modificaciones sufridas por ésta, así como también de los fenómenos que ocasiona. Dedicó una de ellas a la transfusión entre animales de especie diferente, hablando en dos largos capítulos de la utilidad del método.

En la sesión inaugural del curso 1896-97, trata de las inyecciones salinas intravenosas; empieza recordando la gran pérdida sufrida por la muerte de Pasteur. Dice que los trabajos de este sabio han imprimido una dirección nueva al tratamiento de un cierto número de enfermedades, especialmente de las enfermedades infecciosas, y agrega que el descubrimiento de la acción terapéutica de los sueros es hasta el presente una de las más grandes conquistas de la ciencia. Que de todos los procedimientos es ciertamente la inyección endovenosa de soluciones salinas uno de los más activos. Recuerda que la idea de introducir en las venas un líquido propio a diluir la sangre remonta a la epidemia de cólera que diezaba Europa en los años 1830 a 32. Aquí habla de Herman, de Jounnicehn, de Diefenbach en el 1831, de Tomas Laka como verdadero creador del método; hace el recuerdo de la composición que él usaba:

Cloruro de sodio.....	3 a 5 grs.
Sub-carbonato de sodio.....	1.70 grs.
Agua.....	3.400 grs.
Lewis hace una solución más concentrada:	
Cloruro de sodio.....	3 grs.
Sub-carbonato de sodio.....	1.70 grs.
Agua.....	1.700 grs.

Para él Latta preconiza el método de las inyecciones masivas; inyecta en las venas hasta 3 litros y más en una sola sesión y renueva la operación 3 y 4 veces en las 24 horas. Aquí sigue con historia. Más lejos añade:

«Cuando el cólera apareció en Francia en julio del 1884, la cuestión de las inyecciones endovenosas estaba en el mismo estado que la había dejado Latta en el 32; fuí el único en esta época que puse en práctica este método ya abandonado». El líquido de que se servía para hacer las inyecciones tenía la composición siguiente:

Agua destilada.....	1.000 grs.
Cloruro de sodio puro.....	5 grs.
Sulfato de soda.....	10 grs.

Las dosis usadas en el tratamiento eran menores que aquellas usadas por Latta y demás médicos escoceses. La cantidad que se inyectaba por vez era de dos litros a dos y medio. Las inyecciones se repetían menos frecuentemente 3 o 4 veces. Aunque en un libro sobre el tratamiento del cólera (Paris 1885), indica la posibilidad de multiplicarlas. Dice Hayem que su método se propagó rápidamente en el extranjero, especialmente en España e Italia, y que fué usado por muchos de sus

discípulos, entre los que cita especialmente a Lesage y Galliard. Estas inyecciones no sólo se utilizaban en el cólera, sino que se empleaban en las anemias consecutivas a grandes hemorragias, en Francia por Jolyet y Lafont y en Alemania por Kroncker y Lander (1879), el objeto en estos casos era de llenar los vasos y de levantar la tensión sanguínea. Además de este rol hasta cierto punto mecánico, Hayem les asigna poder hemostático por la forma como obran sobre la sangre. Por esa época muchos cirujanos como Lejart, Jayle, Michaux, Pierre, Delbet, Duret y otros llamaron la atención sobre la aplicación de este método en el choc quirúrgico y en ciertos casos de infección. Aquí sigue Hayem su lección sobre los efectos de las inyecciones intravenosas en el organismo y sobre «si es posible admitir que las inyecciones ejerzan una acción desinfectante». Después de extenderse sobre estos importantísimos puntos que no transcribo por no creer corresponda en este momento, termina su lección diciendo: «Pero antes que la clínica se pronuncie (se refiere a si las inyecciones endovenosas tienen una acción desinfectante o antitóxica), yo quiero presentar a ustedes algunas consideraciones nuevas sobre la acción de las inyecciones endovenosas consideradas en general.

«Esta acción me parece mucho más compleja

que todo lo que se la imagina. Ella trae problemas, que no habiendo sido apercebidos no pueden haber sido resueltos.

« Parece creerse que un líquido salino, no alterando sensiblemente los glóbulos rojos, no produciendo hemoglobinemia, es un líquido de dilución simple de la sangre. Se ha mismo llamado la solución clorurada-sódica a 5-7 por 1000, suero artificial o suero fisiológico. En verdad, hay razón de preocuparse de la conservación de las hematies. Nero no hay solución salina que pueda ser considerada como un líquido de dilución de sangre, un líquido fisiológico (no existe semejante líquido). Sería necesario servirse para no producir ninguna modificación celular de un plasma vivo, y de un plasma prestado a un animal de la misma especie. El suero no es más un plasma y tiene cualidades particulares y profundamente modificadoras. Cosa importante a notar : a pesar de la constitución equimolecular de los sueros establecidos por las buscas de Winter, el suero de un animal obra a menudo en otro animal de especie diferente, de modo a traer la muerte de una manera rápida. Un suero de animal es pues un agente perturbador y, por consiguiente, terapéutica poderosa. Las inyecciones salinas y particularmente las de cloruro de sodio, son ciertamente menos alterantes de la sangre y de los ele-

mentos anatómicos que los sueros. Pero ellas lo son, sin embargo, en un cierto grado probablemente variable según las circunstancias en las que se las hace intervenir. Esto es bien fácil de comprender, mucho más fácil para el agua salada que para cuando se emplea un suero; diluyendo la sangre con el agua salada, cualquiera que sea el título de la solución, se cambia bruscamente la constitución química de la sangre, e inmediatamente se hace entrar al organismo en trabajo para restablecer el equilibrio químico roto en esta parte tan importante. Los emuntorios deben contribuir en una gran parte a esta reacción, pero mientras que ellos funcionan todos los elementos anatómicos están impregnados; primero los elementos de la sangre, después, ciertamente, todos aquellos del organismo a los cuales la sangre alterada ha llegado rápidamente por los vasos. Yo he dado una prueba interesante y perentoria hace ya mucho tiempo. Yo he hecho ver que toda inyección intra-venosa altera por lo menos una de las propiedades de la sangre, a saber: aquella que posee este líquido de coagularse (la coagulabilidad). Cuando se trata de agua destilada o de agua salada que en apariencia tienen poco efecto sobre esta propiedad se puede poner la acción en evidencia valiéndose de un artificio. Una sangre cuya coagulabilidad esté modificada puede no coagularse mien-

tras continúe circulando en los vasos y producirse en masa cuando la circulación se interrumpe en un punto. Ahora bien : después de las inyecciones salinas, que dejan intacta en apariencia, la sangre circulando, la sangre en estancación se coagula. Este efecto no puede explicarse sino por una alteración de los materiales albuminoideos, alteración que también abarca a los elementos figurados, glóbulos rojos, leucocitos, hematoblastos. Los glóbulos pueden estar ligeramente modificados sin estar destruidos.

« Toda inyección en la sangre debe, pues, producir una profunda perturbación en el organismo y no ser un simple lavaje. A este respecto, la práctica de las inyecciones salinas se acerca al empleo de los sueros. Ellas pueden ser consideradas como capaces de producir grandes efectos terapéuticos.

El estudio de estas cuestiones es de la más grande importancia práctica, puesto que no hemos tenido sino decepciones cuando hemos querido hacer antisepsia interna con la ayuda de agentes medicamentosos.

Los medicamentos, y comprendiendo en ellos a los antisépticos, pierden cada día terreno en la terapéutica médica. Es de esperar que la seroterapia, y que la práctica que con ella se relacione, nos darán armas más serias. (

En todo caso, las inyecciones intravenosas dan

en ciertas circunstancias resultados excelentes. Es el medio por excelencia de la medicamentación que yo he llamado « Sthénique ». Después de haber contribuido ha hacer conocer el valor terapéutico de estas inyecciones, sería muy feliz viendo el método que yo he preconizado encontrar aplicaciones nuevas más amplias ».

En 1889 Bacelli emite su opinión muy favorable por cierto sobre las inyecciones endovenosas. En el año 1891, hace notar los excelentes resultados de las inyecciones de suero fisiológico en las venas de los coléricos y después de serias experiencias en animales, convencido de la inocuidad de las sales de quinina, propone su empleo por esta vía en las fiebres palúdicas, sosteniendo que de esta manera su acción es mucho más rápida y que al mismo tiempo se impide la que pudiera tener sobre el medicamento los jugos del estómago, y en confirmación de su tesis presenta al Congreso Internacional de Medicina de Berlín, treinta casos de paludismo tratados y curados por este método en oposición a 17 enfermos que fueron tratados por la vía hipodérmica, en los que hubo 5 defunciones.

Dos años pasaron todavía sin que se hicieran ensayos de inyecciones de bicloruro de Hg en las venas como tratamiento de sífilis y paludismo.

En el 93 Bacelli empieza sus experiencias y

los resultados fueron tan notables que en el Congreso Internacional de Roma en el año 1894, con todo orgullo habló «de un método que permitía, empleando cantidades mínimas de medicamento, obtener efecto máximo».

No quiero terminar este capítulo sin decir dos palabras referentes a la historia de la vía endovenosa en nuestro país.

Ya en 1878, Penna en su tesis sobre Uremia, trae muchas experiencias de inyecciones de agua, de úrea, de carbonato, de amoníaco, de creatina, de orina y otras hechas por esta vía.

Es de notarse el detalle y la prolijidad con que están tomadas todas las observaciones.

Damos el resumen que hace de inyecciones de agua destilada practicadas en la vena femoral de un perro de 4.000 gramos de peso. Dice así:

«En resumen, la inyección de agua destilada en las venas de un perro en las condiciones y dosis en que la hemos hecho produce: disminución de la temperatura que dura mucho tiempo, disminución y después aumento de los latidos cardíacos, disminución de los movimientos respiratorios, adquiriendo a veces un tipo particular; vómitos y sino diuresis abundante, sin aumento de úrea, sin presencia de albúmina, de glóbulos, etc., y además un temblor análogo al de los animales con frío (tened en

cuenta que la temperatura del agua es la ordinaria y en el mes de mayo)».

Desgraciadamente, la índole de esta tesis no nos permite transcribir todas las observaciones, como serían nuestros deseos.

En 1888, en su libro sobre «El cólera y su tratamiento», nuestro distinguido maestro empieza su capítulo IX diciendo: «Las inyecciones intravenosas han sido empleadas en el cólera desde las primeras apariciones epidémicas de esta enfermedad en Europa, y constituye a la par que una medicación antigua, aquella que es capaz de producir los resultados inmediatos más sorprendentes». Más adelante añade: «Por lo demás, esta operación verificada según las leyes de la antisepsia, con líquidos perfectamente filtrados y a la temperatura variable entre 38 y 40° es completamente inocua». Después, hablando de los efectos sorprendentes producidos por la inyección, dice: «Y lo más curioso es que todos lo reconocen, y sin embargo, aún se sigue recurriendo a este remedio «in extremis», y solamente cuando el médico ha perdido la última esperanza del arsenal terapéutico empleado, es que se decide por una operación que es perfectamente inútil, pero que al mismo título hubiera sido benéfica si se la hubiera usado en tiempo oportuno.

«Yo creo que se trata aquí de un temor disimulado de parte del médico, que no se atreve a confesarse a sí mismo. La idea de introducir un remedio por las venas, lo alarma, porque procediendo mal, violentamente o con instrumentos y líquidos inconvenientes, la muerte rápida puede ser su consecuencia inmediata. Pero entonces estúdiense bien primero y demuéstrese si las inyecciones intravenosas de agua con diversas sales disueltas, o con el suero, etc., son o no, inocuas, y una vez desprendido este elemento, si la inyección se ha de emplear, que lo sea en tiempo oportuno, por ejemplo, cuando el pulso empieza a perderse y no cuando la vida comienza a extinguirse». Dos o tres párrafos más abajo añade: «Si todos los que han hecho las inyecciones en las venas en los períodos últimos del cólera, se admiran de los resultados inmediatos tan preciosos y elocuentes, ¿por qué no ha de suceder lo mismo antes, sin tener que llegar a dosis extremas de líquido?»

«¿Por qué los efectos terapéuticos transitorios y pasajeros, pero generalmente tan marcados que se obtienen después, no han de conseguir antes, más pronunciados, más duraderos, en fin, más estables?»

«Francamente, no se concibe ni fisiológica, ni clínicamente hablando, que se abandone y se desperdicie así un elemento de curabilidad del cólera,

que obra tan directamente sobre la causa intermedia que preside inmediatamente al desarrollo de sus síntomas más graves ». Y al final del capítulo : « Si las inyecciones intra-venosas logran alguna vez introducirse en la terapéutica ordinaria del cólera, en los casos en que la gran condensación del líquido sanguíneo solicita agua de todas maneras, los resultados, no lo dudamos, serán superiores a aquellos que se han pedido a la hipodermocclisis, a la peritoneocclisis y a la neumocclisis . . . ».

Como podemos ver, la historia de la vía endovenosa es larga y accidentada. Antes de que llegara a donde está hoy, antes de que su uso se hiciera de práctica común y diaria, ha tenido que sufrir larasg pruebas y grandes reservas ; ha llegado lentamente, pero por lo mismo, con raíces muy hondas y que se agrandan día por día.

Hoy puede decirse con toda verdad que es una de las grandes armas de que se vale la medicina. No es que creamos como antiguamente que por ella pueda inyectarse la sabiduría ni tampoco que sea terapéutica tan poderosa que resuelva todos los problemas, pero sí creemos firmemente que es a esta vía que le están reservadas las grandes conquistas futuras, y que cada día irán en aumento el número ya grande de milagros terapéuticos que por medio de ella ha hecho la ciencia.

## Anafilaxia

En su comunicación a la Sociedad de Biología de Paris, Richet y Portier dicen : « Nosotros llamamos anafiláctica (contrario a filaxia) la propiedad de que está dotado un veneno de disminuir en vez de reforzar la inmunidad cuando es inyectado a dosis no mortales ».

Richet toma para base de sus experiencias la actino-congestina, la mítilo-toxina y la crepitina (toxina de Hura-crepitans); están hechas en perros y su teoría sobre la anafilaxia está basada en las experiencias siguientes :

A un perro al que se inyecta por vía endovenosa cuatro centigramos por kilo de peso de una solución al 0.05 por ciento de actino-congestina, enflaquece y por algún tiempo está en un estado de enfermedad ligera que después desaparece completamente. Si pasado un tiempo (siempre mayor de 12 días) se le reinyecta el mismo veneno en una

dosis aún veinte veces menor, es decir, 0.0025 de actino-congestina, el animal sufre trastornos tan serios que pueden llegar hasta la muerte : vómitos, diarreas, insensibilidad general, hemorragias, etc.

Arthus hace experiencias sobre conejos con sueros de caballo.

Inyecta subcutáneamente en el abdomen de un conejo 5 c.c. de suero de caballo cada 6 días. A la cuarta inyección se producen los fenómenos siguientes : en el lugar donde ha sido hecha se nota una infiltración dura, edematosa, que tarda varios días para reabsorberse ; a la quinta se acentúan los fenómenos anteriores ; en la sexta y séptima ya se produce una alteración profunda del tejido celular subcutáneo que llega hasta la gangrena, lo que produce una ulceración que cicatriza difícilmente. Es decir : el suero de caballo no es tóxico para el conejo en su estado normal, pero lo es para aquel que anteriormente ha recibido otra u otras inyecciones del mismo suero.

Smith tiene otra observación muy interesante al respecto. En los conejos que sirven para el dosaje de los sueros y que reciben diferentes inyecciones de pequeñas cantidades se producen fenómenos graves y hasta la muerte cuando se les reinyecta después de 12 días el mismo suero, mientras que estos

fenómenos no aparecen si el suero inyectado no es del mismo animal.

En un trabajo cuyo título es «De la substancia anafilactizante o toxogenina», Richet dice lo siguiente :

La inyección del veneno (actino-congestina) provoca al cabo de dos semanas de incubación la formación de una substancia nueva (que yo llamaré toxogenina), substancia inofensiva en sí, pero que cuando está en presencia del veneno primitivo, se hace hipertóxica.

En esas cuatro líneas queda pues, bien aplicada la teoría de Richet, con relación a la anafilaxia. Más adelante dice :

Se puede demostrar la presencia de una toxogenina por las dos pruebas siguientes :

A) Los perros habiendo recibido una inyección anterior de 40 días, presentan cuando ellas reciben una segunda y casi inmediatamente después de la inyección intra-venosa vómitos y paraplegias, fenómenos que no provoca jamás la congestina, ni con una dosis cincuenta veces más fuerte. Hay pues la formación de un veneno nuevo.

Yo llamaré a este veneno nuevo apotoxina (derivado de la toxina primitiva). El es completamente diferente de la toxogenina y de la toxina.

Lo mismo que la emulsina en presencia de la

amygdalina da el ácido cyanhídrico, lo mismo la toxina en presencia de la toxogenina da la apotoxina. Parece entonces, siguiendo la comparación, que la amygdalina inyectada en la sangre da por transformaciones sucesivas emulsina, de manera que al cabo de treinta días la inyección de una débil dosis de amygdalina provoca accidentes formidables.

B) Los sueros de los perros anafilactizados contienen toxogenina ; pues los perros normales que han recibido este suero anafilactizante, se hacen casi tan sensibles como los perros anafilactizados.

Refiriéndose a unas experiencias hechas en perros que presenta, dice : si Aristel no ha muerto es porque la anafilaxia del perro del que se había tomado el suero no databa sino de 12 días, época en la cual la anafilaxia no había tenido tiempo de producirse.

Los perros anafilactizados son sensibles a muy pequeñas dosis de congestina cuando ésta ha desaparecido de su organismo. « Le moment où la toxogénine apparaît councide donc avec la disparition de la toxine ».

Hay experiencias que prueban que la toxogenina (en la intoxicación antiniana) alcanza su máximo de incubación a los treinta días, que a los 75 días empieza a desaparecer y que a los 120 días aún no ha desaparecido completamente.

En otro trabajo presentado a la Société de Biologie en la sesión del 22 de mayo de 1909, titulado «L'anaphylaxie crée un poison nouveau chez l'animal sensibilisé», C. Richet llega a las conclusiones siguientes :

1° La anafilaxia hace aparecer un síntoma nuevo (el prurito) que no se encuentra jamás en la intoxicación normal. Por consiguiente, es preciso admitir la formación de un nuevo veneno (aquel que yo he llamado apotoxina) diferente del veneno inyectado

2° Este veneno, no existe palpablemente en la sangre de los animales anafilactizados, pero tiene su generador en la sangre, puesto que él resulta de la reacción del animal anafilactizado sobre la sustancia reinyectada (toxogenina + crepitina = apotoxina).

3° La dosis de la segunda inyección es a tal punto débil (un décimo de milígramo por kilogramo) que no se puede pensar en un envenenamiento por la peptona, como Arthus ha dicho últimamente y aún menos que sea un fenómeno banal no específico.

4° Los fenómenos generales de la anafilaxia (vómitos, descenso de la presión, disnea, estado sincopal, paraplegia, y con menor intensidad excita-

ción, eritema y prurito) son bastante parecidos en las diversas intoxicaciones para que se pueda pensar sino en una sola y única apotoxina, productora de estos síntomas, al menos en una gran analogía entre todas las apotoxinas diversas que se forman en el momento de la segunda inyección, apotoxinas que varían según la naturaleza de los venenos inyectados, pero que pueden mirarse, como variedades poco diferentes de una sola y única substancia, causa inmediata y determinante de los fenómenos anafilácticos.

En una substancia tóxica, productora de anafilaxia, dice Richet que es preciso distinguir tres efectos o, si se quiere, tres dosis :

El primero, efecto tóxico (dosis mortal).

El segundo, efecto anafiláctizante (es decir, la dosis que da nacimiento a la toxogenina).

El tercero, efecto apotóxico (es decir, la dosis que provoca accidentes mortales, « fondroyants », en el animal anafilactizado).

Ahora bien, por el calor pueden disociarse casi completamente estos tres efectos. Richet tiene experiencias en este sentido (hechas con actino-congestina) que así lo demuestran. Calentando a 80° durante tres minutos disminuye mucho el efecto tóxico, poco el efecto anafilactizante y nada el efecto apotóxico. Una temperatura de 103° durante tres

minutos destruye a la vez el efecto tóxico y el efecto anafilactizante, pero no completamente el efecto apotóxico.

Las experiencias son las siguientes :

Tres perros reciben el mismo día y por kilo de peso : Nemrod 0 grs. 0,25 ; Enoch 0 grs. 0,25 ; Balaam 0 grs. 0,8 de una congestina calentada a 103° durante tres minutos (esta congestina no calentada es tóxica a 0 gr. 0,55). Balaam, que es un perro «nuevo» no tiene ningún fenómeno tóxico. Nemrod, que había recibido, sesenta y seis días antes 0 grs. 05 de congestina calentada, se enferma muy benignamente. Enoch, que había recibido sesenta y seis días antes 0 grs.05 de congestina no calentada, muere a las dos horas con intensas hemorragias en el tubo digestivo.

Preparando actino-congestina por la glicerina puede obtenerse un producto tóxico y poco anafilactizante ; preparada por el fluoruro de sodio se obtiene lo contrario, poco tóxico y muy anafilactizante. Su acción apotóxica es siempre muy fuerte.

En cuanto a la especificidad de la acción apotóxica ,dice Richet, me parece que es relativa y no absoluta. Perros que han recibido inyecciones de preparaciones diversas de congestinas son siempre sensibles a la acción apotóxica aún en el caso de

que la congestión inyectada la segunda vez sea diferente a la de la primera inyección, pero la sensibilidad es tanto más grande cuanto más son idénticas las preparaciones inyectadas.

La reacción de la anafilaxia in vitro confirma plenamente la teoría de Richet, que recordada en dos palabras es como sigue : Todo pasa como si en la sangre del animal anafilactizado, existiese una substancia no tóxica (toxogenina), substancia que puede por reacción con la toxina anteriormente inyectada formar una substancia nueva hipertóxica que se llama apotoxina.

La experiencia es como sigue :

Una perra joven, « Patagonia », de 6 kilos, recibe el 3 de abril 0 grs. 0021 de crepitina. Un mes después ella recibe otra dosis más fuerte de crepitina 0 grs. 003. Después de fenómenos de anafilaxia ella se repone ; el 18 de Junio está completamente repuesta y con un peso de 8 kilos. Se le extraen 275 gramos de sangre que 5 horas después dan 55 c.c. de suero. Este suero es mezclado con 40 c.c. de una solución a 1 por 1000 de crepitina. El título de la mezcla es pues de 0,42 por 1000. Después de haber dejado estos dos líquidos en contacto durante más o menos veinte minutos, se le inyectan los 95 c.c. a una perra de 10 kilos de peso (Matta-

grossa). Inmediatamente « Mattagrossa » tiene accidentes anafilácticos sobreagudos. Vómitos intensos, diarrea incoercible con tenesmo rectal, el animal se debilita, no puede tenerse en pie, se orina, las pupilas están dilatadas, la mirada vaga. Ceguera psíquica absoluta. Abolición casi completa de los reflejos. Insensibilidad profunda. Disnea respiratoria. Corazón pequeño, miserable, extremadamente frecuente, pulso casi abolido. Este estado idéntico al anafiláctico se prolonga por casi una hora.

Comparativamente, otro perro, llamado Kakatoés, de 12 kilos, recibe 50 c.c. de la misma solución de crepitina al 1 por 1000, adicionada de 65 centímetros cúbicos de agua salada al 7 por 1000 de Cl Na. La dosis de crepitina por kilo de animal es la misma y la dilución es idéntica. Kakatoés no presenta después de la inyección ningún fenómeno mórbido apreciable. Inmediatamente después de la inyección él corre, salta, etc., etc., con tanta agilidad y viveza como antes de haberle sido practicada. Es un perro perfectamente normal.

La inyección hecha a « Mattagrossa » de una dosis de crepitina que no debe producir ningún síntoma inmediato, ha producido accidentes graves idénticos a aquellos de la anafilaxia. La inyección de suero de perro que no era tóxico ha producido accidentes graves.

Y sin embargo, aislados estos dos líquidos eran inofensivos ; ellos contenían el uno la toxogenina ; el otro, la toxina, dos sustancias inocentes. Pero estas dos sustancias inocentes, reunidas in vitro, han dado nacimiento a una tercera sustancia hipertóxica, la apotoxina de la anafilaxia.

Richet concluye su estudio diciendo :

Yo creo haber demostrado la naturaleza misma de la anafilaxia.

Ella es una intoxicación como las otras, pero con un carácter especial, y es que el veneno que la provoca es debido al concurso de dos sustancias. Este veneno puede ser producido sintéticamente mezclando el suero de un animal anafilactizado con el líquido primitivamente inyectado.

Muchos son los autores que han emitido su opinión, y dado su teoría con relación a la anafilaxia, no las expondremos aquí por no ser de la índole de esta tesis ; sin embargo, entre todas ellas extractaremos la de Besredka y la de Méndez, que considera a la anafilaxia como un episodio de la inmunidad, por ser las que tienen mayores partidarios.

La teoría de Besredka es en síntesis como sigue : La inyección de una pequeña cantidad de antígeno, produce en el animal un anticuerpo que llama *sensibilisina* y que necesita para su completo

desarrollo una incubación de 10 a 12 días. Esta nueva substancia tiene sus receptores que son las células del sistema nervioso a donde va a fijarse una vez formada. Ahora bien, una nueva inyección del mismo suero provoca la formación de un nuevo cuerpo que él llama *anti-sensibilisina* y que tiende a unirse con la *sensibilisina* y de esta unión y del consiguiente desprendimiento brusco de la célula donde estaba fijada nace el *choc* anafiláctico. Besredka explica el porqué una inyección de grande dosis no produce la anafilaxia diciendo que en ellas la sensibilisina formada se neutraliza antes de tener tiempo de fijarse con la anti-sensibilisina del suero restante y para él «lo que caracteriza sobre todo el fenómeno de anafilaxia es que el suero es llamado a desempeñar un doble papel o bien crear la sensibilisina en calidad de antígeno o bien neutralizarla como lo haría un verdadero anticuerpo o una anti-sensibilisina».

El suero entonces tendría dos propiedades: la de engendrar la sensibilisina, es decir, ser sensibilinógeno, y la de neutralizar la sensibilisina por medio de la anti-sensibilisina. La sensibilisina es muy resistente al calor y así explica como los sueros calentados a 100 y 120° perdiendo todas sus propiedades tóxicas conservan su poder de sensibilizantes.

En cuanto a la teoría del doctor J. Méndez, está basada en experiencias hechas en chanchitos, a los que se les ha inyectado en inyección subcutánea cultivos de bacilos de carbunculo desde un grado muy alto de virulencia hasta inoculaciones con cultivos sumamente atenuados. Para el doctor Méndez las antígenas introducidas en la economía animal se descomponen en productos diversos para ser asimiladas en la actividad de cuerpos tóxicos y de cuerpos específicos que constituyen cualidades determinantes en el proceso de la enfermedad o de la inmunidad. Introducida la antígeno en el animal, cualesquiera que sea la vía de entrada, es transformada por los humores (leucocitos, etc.) en dos distintos grupos de cuerpos, que son denominadas « haptinas » y « lisinas » (anticuerpos terciarios). Ellas conservan propiedades inherentes a la antígeno de origen, de allí su especificidad y adquieren conjuntamente actividades o propiedades particulares en reacción a los humores en su más amplio sentido, del animal con quienes se combinan íntimamente formando esos cuerpos.

Sintetizando, dice el doctor Ceballos en su tesis inaugural, pongamos el caso de la anafilaxia : primera inyección, producción de anticuerpos secundarios (haptinas, etc.) en cantidad, y escasísima cantidad de anticuerpos terciarios ; los primeros son es-

pecíficos hacia la substancia de origen ; segunda inyección, hiperproducción de anticuerpos terciarios (lisinas) y escasa de anticuerpos secundarios que ya había circulante en la sangre. Los terciarios no transformados por la célula van hacia sus receptores, las células de tejido del sistema nervioso y resultado, el « choc ».

**CUADRO COMPARATIVO DE LAS TEORÍAS CITADAS**

AUTORES	PRIMERA INYECCIÓN	SUSTANCIA PRODUCIDA	RESULTADO DE LA INYECCIÓN DE PRUEBA
Richet	Toxina	Toxogenina	Toxina + Toxogenina = Apotoxina
Besredka	Sensibilinógena Antisensibilisina	Sensibilisina fijada	Sensibilisina + antisensibilisina
Méndez	Antígena	Anticuerpos secundarios +++ Anticuerpos terciarios (escasos)	Anticuerpos terciarios

Es debido a todos los fenómenos descritos anteriormente que el temor al « fantasma de la anafilaxia » (como la llama Guaita en su libro de Epidemiología) es tan grande que son muchos, muchísimos los médicos que opinan que la administración del suero no debe hacerse sino en aquellos casos

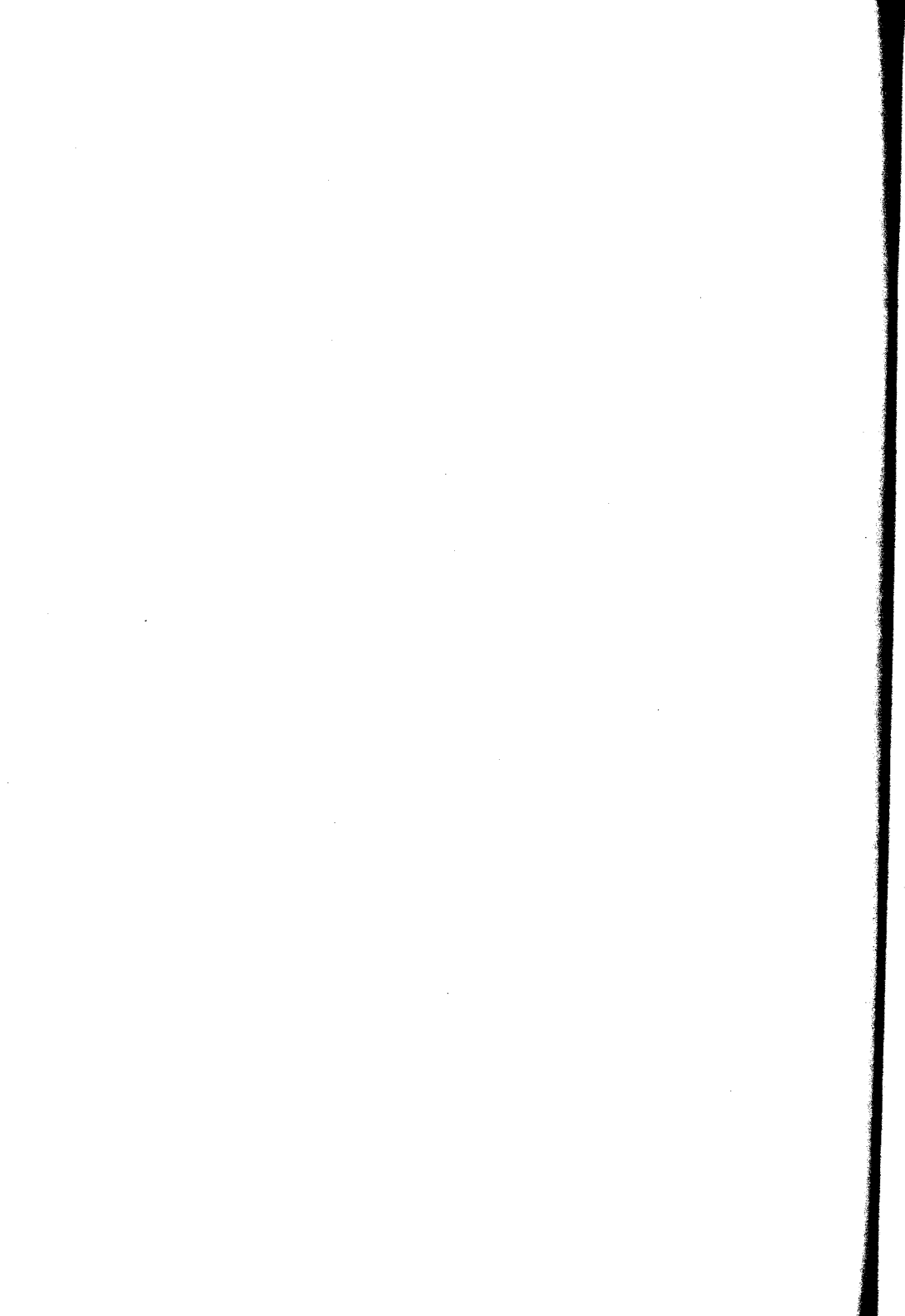
que sea absolutamente necesaria y de una acción cierta y eficaz. A nuestra manera de ver ésto es un error y un error grave que podría traerle al paciente muy serias consecuencias.

¿Cómo es posible que científicamente se diga y se escriba que no debe usarse el suero como preventivo y ni aún como curativo (tuberculosis, por ejemplo) por temor a los accidentes que « rara vez » trae la aplicación del suero, o porque es un golpe de látigo dado a la enfermedad general por así llamarla como en el ejemplo citado ? ¿ Quiere decir que a un tuberculoso hay que dejarlo morir de difteria por no *reactivar* su enfermedad general, es decir, su tuberculosis ? Creemos que la conciencia del médico debe ser otra, que la principal y primordial de todos sus esfuerzos deben ir dirigidos a prolongar en cuanto sea dado la vida del enfermo, y que, por consiguiente, en los casos como en nuestro ejemplo no se debe trepidar ni un solo instante en la aplicación del suero. No es posible que por temor a los efectos desagradables que como decíamos « rara vez » produce este medicamento se le desconozcan sus virtudes, que tantos y tantos enfermos ha salvado, y como muy bien dice el doctor Penna, ¿ por qué no se abandona el cloroformo que también produce algunas muertes ?

Por otra parte, al médico práctico no le faltan

medios para poder evitar estos posibles accidentes. Se puede perfectamente usar sueros distintos del empleado anteriormente o bien se puede hacer uso del método de Besredka que consiste en inyectar unas horas antes una cantidad mínima, un cuarto a medio c.c. del mismo suero que ha de emplearse más tarde. Estas dosis mínimas hacen efecto de vacuna que permite después hacer inyecciones de dosis masivas sin temor de comprometer la vida del paciente.

Nuestras conclusiones con relación a la anafilaxia son : Que jamás debe dejarse de usar el suero ni como preventivo y menos como curativo, haciendo uso en casos dudosos de la vacunación de Besredka. Es la técnica seguida por espacio de muchos años en la Casa de Aislamiento sin que hayan tenido que lamentar hasta hoy ningún accidente fatal.



## Suero fisiológico

Los sueros artificiales pueden dividirse en : sueros isotónicos que son aquellos cuya concentración molecular se acerca en todo lo posible al suero sanguíneo ; corresponden a la seroterapia máxima de Landouzi ; se inyectan en grandes cantidades (lavado de la sangre, etc.) y en sueros hipertónicos, cuya concentración molecular es mucho mayor que la del suero de la sangre. Corresponden a la seroterapia mínima de Landouzi. Se inyectan en cantidades muy pequeñas

El tipo de los sueros isotónicos es el llamado suero fisiológico (mal llamado según Hayem) ; su composición es al 7.5 grs. de cloruro de sodio por mil. Hayem se servía de un suero cuya composición era como sigue :

Cloruro de sodio puro .....	5 grs.
Sulfato de soda ... ..	10 grs.
Agua destilada ... ..	1000 grs.

El suero de Quinton, cuya dilución es de

Cloruro de sodio ... ..	8.0 grs.
Agua ... ..	1.000 grs.

no es sino agua de mar que se toma a cierta distancia de la costa y a 10 metros de profundidad y se la isotoniza añadiéndole a 83 partes de agua de mar 190 de agua destilada. Las propiedades de este suero son distintas a las del suero fisiológico y, por consiguiente, sus aplicaciones.

Tomas Latta en 1832 inyectaba a los coléricos la dilución siguiente :

Cloruro de sodio.....	3 a 5 grs.
Subcarbonato de sodio.....	1.70 grs.
Agua.....	3.400 grs.

Lewis concentra esta solución diluyéndola en 1.700 gramos de agua.

*Indicaciones y contraindicaciones* - El suero fisiológico tiene indicaciones precisas sobre las que casi todos los utóreas están de acuerdo.

En las hemorragias y traumatismos graves puede usarse por vía sub-cutánea, pero la preferida indudablemente es la intravenosa ; por medio de ella se obtienen verdaderas resurrecciones ; obra de una

manera muy rápida, para que sean verdaderamente eficaces, para que sus efectos tengan grandes resultados prácticos, es necesario repetir las a cortos intervalos, naturalmente poniendo en ellas todos los cuidados y todas las precauciones debidas, cuestión esta última en la que nunca se insistirá suficientemente, puesto que cualquier negligencia en la técnica podría traer serias consecuencias al paciente y aún acelerar la muerte, de la que se le quería arrebatar. Otra de las grandes indicaciones es el shock operatorio; en todos aquellos enfermos que van a la mesa de operaciones en condiciones desventajosas por haber sufrido grandes pérdidas de sangre o pérdidas sanguíneas pequeñas, pero repetidas. En esos casos vuelvo a repetir la inyección endovenosa de suero artificial evitará el posible shock operatorio. En la conmoción cerebral, en las intoxicaciones graves por el cloroformo, el óxido de carbono, etcétera, en casos parecidos generalmente antes de hacer la inyección de suero se hace al enfermo una sangría y después recién se inyecta el suero. En el caso particular del óxido de carbono es muy discutida la eficacia de la sangría.

En todos los estados graves donde la deshidratación de los tejidos haya sido grande, están muy indicadas las inyecciones endovenosas de suero artificial. En las enfermedades infecciosas, en la

enteritis con diarreas profusas, en el cólera, que puede decirse fué la enfermedad en que tuvieron origen estas inyecciones (véase historia) y, en fin, en todos los estados de hipotensión que son debidos, no a trastornos miocárdicos, sino a empobrecimiento o disminución de la sangre circulante o a la vasodilatación del corazón periférico, en cuyo caso para hacerlo más eficaz se adiciona a cada 1000 gramos de suero tres o cuatro gotas de una solución de adrenalina al 1 por 1000. Conviene tener en cuenta que estas inyecciones no obran produciendo hemostasia, sino que van en contra del síntoma hipotensión, aumentando el contenido de los vasos y de allí que puedan llegar a ser hasta peligrosas en ciertos casos de hemorragia interna.

En cuanto a las contraindicaciones de este medicamento, después de lo escrito más arriba creemos dejarán pocas dudas al respecto. La primera y principal de todas, fácil es comprenderlo, la hipertensión sanguínea, la segunda son las que derivan del estado del músculo cardíaco. En todos aquellos casos en que el miocardio esté tocado hay que abstenerse en absoluto de una medicamentación que no iría sino a producirle aumento de trabajo y, por consiguiente, a acelerar la crisis. Y por último, la

tercera de las tres grandes contraindicaciones de las inyecciones intra-venosas de suero fisiológico, es aquella basada en el mal estado de los vasos, en su fragilidad y en las diferentes lesiones de que pueden ser objeto sus paredes.

*Modo de actuar del suero fisiológico.* — Para J. Grasset las inyecciones de suero artificial tienen tres acciones terapéuticas distintas, a saber : 1º Acción estimulante hipertensiva ; 2º acción eliminatriz en las intoxicaciones, y 3º acción anti-infecciosa común.

Refiriéndose a la acción estimulante hipertensiva, dice : « A esta acción deben atribuirse los efectos de la *sangría-transfusión* : inyecciones de agua salada consecutivas a la sangría para aminorar los efectos anemiantes de esta última (Mairet y Bose en el cólera). Desde este punto de vista, las inyecciones salinas han reemplazado a la transfusión de la sangre y deben ser incluídas en el grupo de las medicaciones antitoxi-infecciosas indirectas, porque permiten la sangría en casos en que no sería posible », y en un allamada añade : « No es tal vez por sus efectos sobre la presión sanguínea que la inyección de suero artificial corrige los efectos de la sangría. A propósito de la sangría-transfusión, Nothdurett ha demostrado que la inyección de agua

salada fisiológica, después de la sangría, no tendría influencia alguna sobre la presión arterial. «No es la replección vascular, dice el autor, sino la proporción de sangre normal en el aparato vascular, lo que rige la presión sanguínea». Esto quiere decir que la inyección de suero artificial en las venas, estimulando al organismo, obra no mecánicamente, hidráulicamente, sino por mediación de un proceso biológico».

En cuanto a la acción eliminatriz y antitóxica, se refiere al «lavado de la sangre», hace remontar este nombre al año 1888 en una memoria del profesor Sanquirico, en la que se describen experiencias hechas sobre conejos intoxicados con estricina cloral y alcohol, tratados de esta manera. Hay estudios posteriores de esto mismo hechos por el doctor Penna en 1878 y por Lakli en 1890 en la uremia y por Beinheim en la eclampsia.

De su acción antiinfecciosa común son también muchos los estudios que se han hecho. Uno de los principales trabajos sobre este punto es el de los doctores Vedel y Bose; en él se citan muchas observaciones clínicas tratadas por este medicamento de casos de infección estafilocócica gravísima en forma de meningitis cerebro-espinal, en casos de cólera, de neumonía, de septicemia puerperal, de nefritis parenquimatosa y de disentería. En este es-

tudio insisten sobre todo sus autores en los efectos que siguen a las inyecciones masivas de suero fisiológico. «Es una verdadera crisis la que se produce con hipertermia e hipercrenias diversas. Se comprende la poderosa acción eliminatriz que ejercen estas reacciones en las enfermedades infecciosas y el lugar que deben ocupar en la medicamentación antitoxiinfeciosa común».

Turró y Pi Luñer dicen que estas inyecciones producen verdaderas crisis salvadoras cuando son empleadas como tratamiento en ciertas enfermedades infecciosas y explican su manera de obrar. Según ellos produciendo el lavado de tejidos y plasmas provocan una intensa bacteriolisis que acompañada de aumento de la concentración molecular, disminución inmediata de la cantidad de albúmina, invariabilidad de la proporción de cloruro sódico y como consecuencia grandes eliminaciones urinarias y sudorales; traen la crisis a que hacíamos referencia.

Hasta hace poco tiempo sólo se usaban por vía endovenosa en los casos graves. Hoy que ya todo temor por el empleo de esta vía ha desaparecido, o mejor dicho, tiende a desaparecer, su empleo en esta forma es mucho más frecuente y con felices resultados prácticos.

*Dosis* — En cuanto a la proporción en que debe usarse este medicamento no puede decirse nada en concreto. Su dosis será mayor o menor, según lo requiera el estado del paciente y según los efectos que se quieran obtener.

Penna ha inyectado hasta dos litros de una sola vez en el cólera.

Al hacer las inyecciones hay que tener muy en cuenta la temperatura que debe ser siempre más o menos igual a la normal del hombre, es decir,  $37 \frac{1}{2}$  a  $38^{\circ}$ .

## Suero anti-diftérico

Aunque consideremos de gran importancia conocer la forma como se prepara el suero, del que pensamos ocuparnos en este capítulo, nos abstenemos de extendernos en ese sentido por parecerse no concordante con la índole de esta tesis.

Queremos ocuparnos sólo de la aplicación del suero antidiftérico, rápidamente en su forma subcutánea y deteniéndonos todo lo que nos sea posible en lo que se refiere a la forma de aplicación endovenosa.

«La buena práctica aconseja emplear la antitoxina aún en los enfermos de diagnóstico dudoso, a objeto de no perder tiempo, puesto que la administración de este medicamento en tales casos y como lo demuestra la experiencia no es peligrosa» (Penna).

Al final del primer capítulo de un artículo que se titula : *Tratamiento de la difteria por el suero anti-*

*diftérico*, publicado en el mes de noviembre en la *Semana Médica* del año 1894, dice así: Por lo que toca a la difteria, su mortalidad se ha reducido tanto por este tratamiento, que sería revelar gran desconfianza el no admitirle no ya como uno de los más indicados, sino como aquel del cual difícilmente podrán hacer caso omiso los médicos, sin aceptar las serias responsabilidades de los frecuentes fracasos que como hasta ahora son una de las consecuencias comunes ».

En un segundo capítulo continúa :

« No todas las difterias se curarán con este remedio, porque al lado del germen esencial que determina esta enfermedad, vienen otros no menos activos capaces de asociarse a él, originando formas de difterias mixtas o combinadas, contra las cuales la antitoxina, que es hasta cierto punto electiva, no podrá actuar en su papel de agente neutralizante. La intoxicación diftérica cesará, al paso que las otras intoxicaciones o infecciones, si existen, continuarán originando trastornos y concurrirán para determinar la muerte ; pero no será por difteria que los niños se extingan, será por el efecto que esas asociaciones que suponen, alteraciones orgánicas y funcionales sobreañadidas, las cuales requieran el empleo de otros medicamentos. No curarán tam-

co las difterias tratadas a destiempo, como no sana el envenenado que espera recurrir al antídoto cuando los trastornos creados son irreparables».

Más adelante dice :

«Este remedio a estar a lo que sostienen Berhing, Aronson y Roux y como resulta de la concepción que de él se tiene puede ser empleado a título de vacuna, y los niños expuestos al contagio podrán resistirlo si mientras dura la exposición reciben inyecciones de este suero a dosis relativamente pequeñas. Esta inmunización no es absoluta, como no lo es tampoco la conferida por la vacuna animal contra la viruela. Pero en el caso de un contagio en estas condiciones, la difteria revistirá la forma local simplemente y, por lo tanto, será más benigna, exactamente lo mismo que se observa cuando en un mismo sujeto concurren la vacuna y la viruela

«Esto es todo lo que el empleo de la antitoxina diftérica puede prometer y promete por ahora, y en mi opinión creo que si la práctica la confirma con numerosos ejemplos, la terapéutica y la profilaxia de esta enfermedad tan mortífera habrán realizado uno de sus más deseados ideales».

En otra lección del año 1895 (Semana Médica) sobre «Tratamiento de la difteria por la antitoxina»,

dice que el tratamiento de esta enfermedad ha pasado por tres períodos. El primero desde cuando esta enfermedad era mal conocida, cuando se la llamaba *ulcus syriacum*, *morbis suffocans*, etc., y que ya empezaban a aparecer tratamientos especiales que como la laringotomía era dirigido a combatir los accidentes más graves hasta Bretonneau y Trousseau, en que la terapéutica de esta afección ya bien conocida se hace más perfecta. El segundo período lo llama «período de la antiseptia»; comienza con el advenimiento de la teoría microbiana y su principal campeón es E. Gaucher. Ninguna otra enfermedad como ésta, dice el doctor Penna, ha tenido el raro privilegio de dividir tanto las opiniones de los prácticos, llevando a muchos de ellos a preconizar medicamentaciones exclusivas y a algunos pocos, hasta el excepticismo más absoluto. No de otra manera se explicaría que un clínico como el doctor Cadet de Gassicourt ha podido exclamar a este respecto: «Si yo quisiera limitarme a deciros lo que yo pienso de los medicamentos empleados para combatir la difteria, tres palabras bastarían: todos son impotentes».

El tercer período es el de la sueroterapia. Empezada con los progresos de la bacteriología que enseñó la virtud bactericida y antitóxica de los sueros de los animales naturalmente inmunes o artificial-

mente inmunizados, dice que es con Berhing y Kitasato que realmente se inicia esta era terapéutica de las enfermedades infecciosas, trayendo al terreno de la práctica y de la clínica la aplicación de remedios poderosos lentamente fabricados en el misterioso laboratorio animal.

Hablando de la manera de obrar de la antitoxina diftérica, dice :

« La antitoxina de la difteria, a nuestra manera de ver, desempeña un triple papel, cada uno de los cuales es para nosotros de una importancia especial. En efecto, la antitoxina diftérica es un agente de profilaxia, es un remedio, en fin, es un reactivo orgánico, revelador de la enfermedad ». Aquí sigue explicando el porqué de cada una de ellas.

Refiriéndose a la clase de antitoxina que debe emplearse y después de hablar de las distintas que existían en esa época en el país, dice : « Todas son iguales salvo ligeros detalles en la preparación. La única y principal diferencia que entre sí presentan y es menester no olvidarlo, reside en su diverso grado de actividad inmunizante. Así la de Berhing posee una actividad creciente desde el número 1 al 3 que señala la etiqueta de sus frascos. Cada uno de ellos contiene 10 c.c. de suero y las unidades inmunizantes que marcan la actividad antitóxica corresponden a 600 para el número 1, a 1.000 para

el número 2 y a 1.500 para el número 3. Este dosaje de la actividad antitóxica está fundado en el método llamado de las mezclas, debido a Behring y Ehrlich y es casi matemático. El método empleado por Roux es distinto y se aproxima mucho al primero usado por su predecesor el doctor Behring, del cual me ocupé ya. Los otros sueros han establecido su poder antitóxico siguiendo uno u otro de los métodos señalados.

¿Cuál es la forma y cantidad en que debe emplearse la antitoxina de la difteria para obtener su mayor efecto ?

En un principio, cuando no se conocía bien la manera de actuar del suero antidiftérico, sólo se usaba en pequeñas cantidades; y en inyección subcutánea; al doctor Penna corresponde el haber empezado a emplearle en dosis elevadas, distintas naturalmente según el enfermo y el grado de la enfermedad. Refiriéndose a ésto dice: «¿Cuál es pues la dosis suficiente? La dosis suficiente sería aquella que bastara a suprimir la intoxicación o al menos a disminuirla notablemente, pues en la dificultad en que nos hallamos de fijar la primera, como lo he dicho, resulta que es igualmente difícil señalar la segunda. En esta situación debe empezarse por la cantidad de suero que la práctica y la experiencia aconsejan como más ventajosa. Ahora bien,

la experimentación y la observación clínica han demostrado que la dosis está en relación con la edad del enfermo, el tiempo de la enfermedad, su gravedad y el sitio. Regla general, cuanto más distante de principio se encuentre el proceso mórbido, cuanto más grave éste sea y la localización comprometa más rápidamente la vida, como en el crup, por ejemplo, las dosis deben ser máximas; en el caso contrario pueden disminuirse.

La dosis también en regla general debe ser como sigue: 1.500 unidades a 3.000 como dosis mínima y máxima en adultos o niños que hayan pasado la primera infancia y siempre que se trate de localización faríngea. Si estuviéramos delante de un caso de crup aumentaríamos la dosis de 3.000 a 6.000 unidades según veamos al enfermo al iniciarse o unas 10 o más horas después de iniciada la complicación.

Por lo que toca al modo de practicar la inyección, dice el doctor R. Cabrera (Semana Médica, diciembre 1915), la vía subcutánea debe ser la de elección, salvo en los casos que exista el crup y con mayor razón si se nos trae al enfermo muchas horas después de su principio; en ese caso optaremos, siempre que nos sea posible, por las inyecciones endovenosas o intramusculares, cuya rapidez de acción es indiscutible.

Al final del artículo escribe refiriéndose a difterias hipertóxicas : Como se verá, hemos empleado dosis intensas de suero que oscilan entre 25.000 y 120.000 unidades en una sola vez o fraccionadas en 2 o varias por vía subcutánea e intravenosa. Como conviene fijar una dosis general aproximada que pueda servirnos de guía en todos los casos, creemos que el mejor proceder es inyectar 50.000 unidades de una sola vez y siempre que podamos por vía endovenosa. Si se tratara de enfermitos de muy tierna edad, de menos de dos años, por ejemplo, se pueden reducir las cifras a 20 o 30.000 unidades, de igual modo que en niños grandecitos o en adultos podemos sin inconveniente alcanzar a cien mil unidades.

Estas dosis elevadas de suero si bien pueden justificarse en los casos tardíos o muy graves, persiguiendo hasta los últimos extremos una curación, deben tener un límite porque si en el aumento de las dosis iniciales recidiera la curación de las enfermedades infecciosas tóxicas, con inyectar de primera vez una dosis colosal, obtendríamos la curación de todos los enfermos. Hay que pensar que la toxina se elabora paralelamente a la inyección, y como no es posible sino por excepción suprimir a ésta por una dosis considerable de antitoxinas, se hace necesario repetir un segundo ensayo y a veces

un tercero antes de suprimir los dos factores infección e intoxicación causante de la enfermedad. Es por eso que algunos piensan que en las dosis de los sueros antitóxicos debe existir una que con toda justicia pueda ser llamada dosis de saturación, pasada la cual el suero restante resulta inútil (Penna).

A ésto debemos añadir que en el Hospital Muñiz, desde hace muchos años, tratándose de adultos no se emplea sino la vía endovenosa con excelentes resultados, no sólo desde el punto de vista terapéutico, que como sabemos hace mucho más activa la medicamentación, sino bajo el punto de vista económico, que tanto debe tenerse presente hoy, pues rara vez hay necesidad de repetir la inyección, economizando de esa manera mucha cantidad de suero en los centenares de enfermos que reciben el medicamento.

Queremos antes de terminar este capítulo hacer resaltar como todas las opiniones de nuestros maestros se ven plenamente confirmadas. La lección que hace 20 años daba a sus alumnos sobre el « Tratamiento de la difteria por la antitoxina », podría repetirse hoy palabra por palabra sin tener necesidad de quitar ni añadir nada. No es de extrañar, pues, que en muchos de mis capítulos no haga sino repetir lo que tantas veces le he oído y leído, y que para mejor lograr el objeto de esta tesis extracte

párrafos de sus libros que encierran tanta experiencia, pensando que para tenerla, no sólo hay necesidad de 30 años médicos, sino también de dedicación y estudio.

## Suero anti-tetánico

Antes que se conociera el agente productor del tétano, el tratamiento se hacía sintomático. Gran parte de él, iba dirigido a combatir la hiperexcitabilidad medular y otra parte a cuidar de la herida que era considerada como la causa determinante del síndrome. Entre el arsenal terapéutico usado, encontramos el cloral, la morfina, el opio, el tabaco y otros, además de la cauterización de la herida, cuando no la amputación o la desarticulación del miembro, la galvanización de la médula, sanguijuelas, ventosas, etc. Más tarde, con el descubrimiento del bacilo de Nicolaier, como agente productor de esta terrible enfermedad, se fundaron grandes esperanzas en los resultados del tratamiento por la antitoxina, pero desgraciadamente las esperanzas no fueron confirmadas y así se obtuvieron los primeros fracasos con la primera antitoxina usada con fines terapéuticos.

«El suero antitetánico es suministrado por la sangre de los caballos inmunizados por inyecciones sucesivamente crecientes de toxinas, que empezadas a la dosis de  $1/8$  de c.c. se llega a la de 500 c.c. después de un tiempo más o menos largo, y cuando se ha obtenido el grado de actividad necesario en el suero del animal en experiencia, se hace indispensable sostenerlo por inyecciones adicionales de toxina que a la vez refuerzan su acción y sin lo cual su actividad disminuiría.

»La unidad antitóxica de suero necesaria para inmunizar un gramo de ratón blanco contra una dosis mortal de toxina y el método seguido, es el aconsejado por el doctor Behring, el cual consiste en fijar la cantidad inmunizante contra una dosis mortal de toxina inyectada 10 o 12 horas después.

»De esta manera se ha logrado obtener un suero de actividad equivalente a  $1/1.000.000$ , es decir, de un poder tal que 1 c.c. inmuniza un millón de gramos de ratón.

»Este suero antitóxico mezclado en partes iguales con la toxina neutraliza un gran número de dosis mortales, y cuando se inyecta antes, al mismo tiempo o en seguida de la toxina, previene de los efectos de esta última y siempre con más eficacia y seguridad si la administración de la toxina es precedida de la de la antitoxina. La inmunización

como se ve, en este caso, es inmediata, pero la duración de sus efectos benéficos es efímera » (Penna).

Las vías seguidas para la introducción de la antitoxina tetánica son varias. Roux y Borrel, habiendo conseguido producir la enfermedad inyectando la toxina directamente en el cerebro, propusieron esta misma vía para la introducción de la antitoxina; fué rápidamente abandonada por no obtenerse con ella los resultados que se esperaban y por tener una técnica difícil y peligrosa.

De la vía sub-cutánea, no puede decirse lo mismo; los resultados obtenidos inyectando la antitoxina tetánica en esta forma, si bien no son muy halagüenos, lo son siempre superiores a los obtenidos con la inyección intracerebral, y si a eso se le añade la sencillez del manual operatorio, se comprenderá el por qué de sus innumerables partidarios. En una estadística publicada por los doctores Loeper y Oppenheim de 144 enfermos, da una mortalidad de 35.2 por ciento, la que puede considerarse como notable, dado que la mortalidad general en esta enfermedad alcanzaba hasta el 90 y 95 por ciento.

En el año 1886 el doctor Penna emplea por primera vez en la terapéutica de esa enfermedad la vía intra-raquídea. En su libro sobre tétano, cuenta, como no habiendo por ese entonces la antitoxina tetánica en nuestro país y desesperado por los malos

resultados obtenidos con todos los otros medicamentos en el tratamiento de esta enfermedad, se resolvió a emplear la antitoxina diftérica por la vía arriba indicada. A propósito de esto escribe: «Por más extraño que os parezca mi procedimiento, tenía, sin embargo, su excusa en el deseo de hallar un remedio contra una enfermedad casi incurable, y su explicación en la posible eficacia de esa antitoxina que otros clínicos ensayaran también contra otras enfermedades, el ozena, la neumonía, la tuberculosis, etc. Yo me decía por esa época: el camino más rápido para actuar sobre la médula espinal excitada por la toxina tetánica, tiene que ser la vía intrarraquídea...».

La medicación fué ensayada en dos casos y la técnica para operar era la siguiente: Punzaba las meninges raquídeas al nivel del espacio sacro-vertebral; extraía 10 c.c. de líquido céfalo-raquídeo, y después de comprobar que no precipitaba por la acción del suero antidiftérico inyectaba 10 c.c. de este suero. En los dos enfermos el tétano siguió su curso ordinario.

»Con estas ideas, escribe Penna, ustedes comprenden bien que conforme pued obtener el suero antitetánico y la clínica me proporcionó los casos, no trepidé en repetir mis ensayos, pero esta vez con un agente más adecuado y eficaz, y los resultados

que he alcanzado y que no me creo autorizado por su escaso número, a atribuir al suero, son, sin embargo, muy sugestivos y me obligan a perseverar en su práctica . . . ».

Trae una estadística de cinco enfermos, de los cuales tres curaron de una manera lenta y regular; los dos restantes fallecieron de neumonía sobrevenida en la evolución del tétano, pero éste cedió rápidamente a la medicación.

La técnica aquí era la misma que la anterior, solamente que la inyección en vez de ser de 10 centímetros cúbicos era hasta de 60 c.c., precedida de extracción de igual cantidad de líquido céfalo-raquídeo.

El doctor Heddaes fué el primero que en dos casos de tétano con una incubación de cinco a nueve días obtuvo su curación tratándolos por inyecciones endovenosas a la dosis de 30 c.c. de suero Behring. Hay otra estadística de 11 casos con 7 curaciones, pero en ellos la medicación no se hizo exclusivamente por las venas.

Penna explica porque se resolvió a cambiar de vía para la introducción de la antitoxina, diciendo: «En los enfermos que después tuve que tratar, no obstante el descrédito en que había caído la nueva medicación, resolví modificar la vía de administración del suero, pues la punción lumbar re-

querida para la inyección intra-raquídea es muy difícil en la mayoría de los téticos, porque la contractura de la columna vertebral, y el opistotonos, tan frecuentes como acentuados, obstaculizan realmente la introducción de la cánula. Sin embargo, y aun cuando esa dificultad no sea absoluta siempre, preferí buscar otra vía más amplia que me permitiera elevar las dosis del remedio a los límites que yo quería llegar.

»Por este último motivo principalmente, cambié de plan y elegí como puerta de entrada a la medicación, la vía endovenosa, que he seguido sin interrupción por espacio de 15 años».

Son muchos los factores que hay que tener muy presente para obtener con la sueroterapia antitética resultados verdaderamente halagüeños. Ante todo, el tiempo transcurrido desde el comienzo de la infección, es decir, la oportunidad con que se hace la inyección. Segundo, la vía que debe seguirse para la introducción de la antitoxina. Tercero, la dosis a que debe usarse, y cuarto, la frecuencia con que debe repetirse. De nuestro primer factor es casi únicamente que depende la diferencia entre los resultados obtenidos con el medicamento en el tétano provocado en el laboratorio y en el tétano del hombre. No es igual el tétano producido

en los animales científicamente, si se quiere, al que produce en el hombre la introducción del bacilo de Nicolaier en una herida de cualquier naturaleza que ésta sea ; en el primer caso se puede determinar el momento exacto del comienzo de la infección, mientras que no pasa lo mismo en el segundo, donde siempre se necesitará un lapso de tiempo más o menos largo de incubación que puede variar hasta lo infinito, teniendo en cuenta no sólo las diferentes idiosincracias personales, sino también que una herida perfectamente aséptica puede infestarse por cualquier razón mucho tiempo después de producida.

Por otra parte, sabemos que el suero antitetánico inmuniza con seguridad contra la enfermedad, pero no alcanza a curarla una vez desarrollada ; de allí que deba darse tanta importancia al factor tiempo.

Nocard con sus experiencias ha demostrado que si bien es cierto que la inyección intravenosa de antitoxina no detiene el tétano en su evolución aguda, es el tratamiento por excelencia en aquellos casos de evolución lenta, donde el suero va destruyendo el veneno tetánico a medida que se produce.

En cuanto a la vía que debe seguirse ya me he ocupado en lo escrito precedentemente. Todas,

por decir así, han sido utilizadas en la terapéutica de esta enfermedad : la intra-cerebral de Roux y Borrel ; la sub-cutánea empleada por Behring, que es la que tuvo mayor número de partidarios ; la intra-raquídea, seguida al principio por Penna, Jacob, Blumenthal y Sicard, y la vía endovenosa, que es la que actualmente se emplea con ventajas de todas las otras y con la que se ha conseguido rebajar considerablemente la estadística de la mortalidad. Utilizada primeramente por Heddaes. Ya hemos explicado cuales fueron los motivos que lo resolvieron a nuestro profesor de clínica epidemiológica a cambiar la vía intra-raquídea por la endovenosa ; no vamos pues a insistir sobre este punto.

‘Ahora bien : ¿ a qué dosis debe usarse la antitoxina en inyección endovenosa y con qué frecuencia debe repetirse ?

« ... al variar el rumbo en la introducción del nuevo remedio, resolví también aumentar la dosis para elevarla hasta los últimos límites, y pronto llegué a introducir 100 y 120 c.c. de suero de una sola vez. Esta administración intensiva de los sueros curativos que tantos resultados me dieron en la difteria, en el carbunco y sobre todo en la peste, confirmaron también su bondad en el tétano, lo que me autoriza a manifestar que *la sueroterapia endove-*

*nosa y a grandes dosis, frecuentemente repetidas, es decir, a dosis masivas, son las que mejores resultados producen y constituye hasta ahora la técnica ideal, puesto que la mortalidad se ha reducido a cifras más humanas.*

»Naturalmente, que si la vía pudiera ser mixta, procurando como en mis ensayos primero y mi práctica posterior, asociar estos dos caminos para llegar más eficazmente al desideratum deseado, probablemente el éxito sería más notable» (Penna).

La técnica seguida por indicación del doctor Penna desde hace 15 años en el Hospital Muñiz con los asombrosos resultados que todos conocemos, es más o menos y en regla general como sigue, susceptible naturalmente de variaciones que serán impuestas por la edad, la talla del enfermo, la forma clínica, el tiempo de la enfermedad desde su comienzo, etc.

En el adulto se inyecta por las venas cada 12 o 24 horas 100 c.c. de suero antitetánico que se repetirán durante los tres primeros días desde que se hizo el diagnóstico con el intervalo indicado; terminadas estas 3 o 4 inyecciones como término medio, dice Penna, todo el suero que se inyecte con posterioridad, resulta completamente inútil y vale más limitar la medicación específica a esos dos o

tres primeros días que forman el período ventajoso de la indicación que estar inyectando pequeñas dosis por un tiempo mucho más prolongado. El ideal sería limitar toda la terapéutica a una sola y única inyección.

## Suero anti-carbuneloso

Rayer y Davaine en el año 1850 en una comunicación hecha a la Sociedad de Biología, describían por primera vez la bacteridia carbunculosa. Como es fácil comprender, este descubrimiento fué seguido de numerosos estudios encaminados a saber la forma en que podía desarrollarse este bacterio fuera del organismo. De su inoculabilidad y de su atenuación por el método de Pasteur debían nacer nuevos métodos terapéuticos del carbúnculo que tanta falta hacían, ya que casi puede decirse por los métodos empíricos usados hasta entonces para su tratamiento, la mortalidad alcanzaba casi el cien por ciento.

Después de Rayer y Davaine, Pallender y Brannell describieron el bacilo carbunuloso, siendo este último el primero que lo vió en el hombre.

Koch en 1876 con el descubrimiento de los esporos, disipa las últimas dudas.

En 1880, Toussaint inmuniza animales inyectándoles sangre de «rate» calentada a 55° durante 10 minutos. Pasteur obtiene culturas atenuadas calentándolas a 42°, haciendo variar su poder tóxico según el tiempo a que las sometía al calor.

Estas culturas así atenuadas, producen en el animal al que se inyecta una enfermedad también atenuada. De ahí la vacuna anti-carbunculosa. Para los animales se empleaban con intervalo de 15 días dos vacunas, la primera se obtenía calentada la bacteria a 42° durante veinte días y la segunda calentándola a la misma temperatura por solo diez días.

Se hicieron otras vacunas basadas en otros medios de atenuación ; por ejemplo, tratando las bacterias por los antisépticos, por la luz, el oxígeno, etcétera, etc., como las de Chauveau, Arloing, Roux y Chamberland.

En 1889 es encontrada en las bacterias carbunculosa por Hankin y Westbrook una albumosa con efectos preventivos e inmunizantes que es estudiada más tarde por Petermann sin ningún resultado

Otros como Sideney-Martin, Lando-Landi, De Christmas, aislan toxinas que tienen también propiedades inmunizantes. Galeotti llegó a producir en los conejos una inmunidad tal que su suero adquiría propiedades preventivas y curativas.

En 1895, Marmier aísla de las culturas de bacterios virulentos a baja temperatura y en agua peptonizada una substancia tóxica que no tiene la reacción conocida de las substancias albuminoides y con grandes propiedades inmunizantes.

De una tesis de París del año 1906, transcribimos el párrafo siguiente por parecernos interesante el dato de que no sólo el autor no conoce el suero Méndez, sino que además, más adelante trae una estadística de 130 casos en la República Argentina tratados por el suero de Sclavo!!

« Malgré les nombreuses recherches qui ont été tentées dans ce sens, tous ces auteurs n'ont pas réussi á trouver un sérum antitoxique ; sans doute parce que le microbe abandonne difficilement ses poisons aux milieux de culture. Seul Galéotti serait arrivé á trouver un sérum ayant des propriétés curatives en traitant des lapins ... ».

Más adelante dice :

« Sur 130 cas observés en République Argentine et traités par le sérum de Sclavo, la mortalité est considérée par le auteurs comme réduite á zéro, puisque les quelques cas de mort que se sont produits ont été dus, disent-ils a des infections secondaires ».

En el año 1898 los doctores Méndez y Lemos

presentaron al Congreso Científico Latino-Americano, un trabajo sobre el tratamiento sueroterápico del carbunculo con una estadística de 7 casos de carbúnculo humano curados por el suero.

Esta comunicación no fué recogida con el entusiasmo que se podía creer, tratándose de un medicamento dirigido contra una de las enfermedades hasta ese momento poco menos que incurable y por la índole esencialmente ganadera de nuestro país tan difundida en nuestra campaña. A pesar, pues, de tratarse de la autorizada opinión del doctor Méndez, la nueva terapéutica anticarbunculosa no abanzó sino muy lentamente hasta que la incredulidad, aumentada quizás por tratarse de un descubrimiento esencialmente argentino, tuvo que inclinarse ante la evidencia de las curaciones obtenidas por este nuevo método.

Fué en el año 1897 que el doctor Méndez descubrió la acción curativa del suero basado en estudios propios hechos sobre la vacuna carbunculosa, y unos meses más tarde en enero de 1898, la aplica por primera vez al hombre con gran éxito.

Nuestro laborioso e inteligente maestro no se conformó con los éxitos obtenidos, sino que siguiendo sus pacientes investigaciones, llegó a perfeccionar su suero en tal forma que de 20 centímetros cúbicos que constituía en un principio la dosis curativa, lo-

gró aumentando su concentración reducirla a 10, y hoy la vemos reducida a 3 centímetros cúbicos con igual poder curativo o mayor que la dosis primitiva de 20 c.c. Es un líquido transparente, bastante espeso, que se expende en ampollas, cada una de las cuales contiene una dosis.

«En el lapso de tiempo recorrido, la preparación del suero ha sido gradualmente perfeccionada, y actualmente el país posee el suero anticarbunculoso más activo que se conoce y que he denominado con el nombre de *Antitoxina carbunculosa*, poseyendo en tres centímetros cúbicos el contenido de unidades inmunizantes necesarias como dosis curativas» (J. Méndez: «Sueroterapia del carbúnculo externa del hombre»).

En este mismo trabajo el doctor Méndez dice que la acción del suero en el individuo enfermo ha venido a iluminar completamente la patogenia del carbúnculo en el hombre, que dejando de lado la teoría que atribuye la muerte del carbunculoso a una simple septicemia basada en que en los animales muertos por el carbúnculo se encuentra una multiplicación de bacilos en la sangre y en el interior de los órganos, hay hechos que prueban lo contrario. En el mayor número de autopsias publicadas no se encuentra el bacilo en la sangre ni en los órganos. Dice que de las autopsias hechas

por él en una sola ha notado gérmenes en el bazo y en otra que se trataba de un hombre muerto por una pústula de la cara interna de la mejilla encontraron gérmenes solamente en el pulmón, hecho que fué interpretado como contaminación directa por el árbol aéreo.

De donde se puede sacar la conclusión que la existencia de bacilos en la sangre de los muertos por carbúnculo es excepcional, sobre todo si la autopsia ha sido realizada pocas horas después de la muerte.

Más o menos en esa misma época (junio 1897), el doctor Sclavo, médico italiano, hacía un descubrimiento análogo de suero anticarbunculoso. Las publicaciones y los resultados aparecieron poco después de las del doctor Méndez, pero los primeros ensayos se hicieron unos cuantos meses anteriores a los de nuestro maestro. Esta medicación fué recibida con las mismas reservas que la nuestra, y debido seguramente a que las historias clínicas de los enfermos tratados no eran lo suficientemente demostrativas y que no se ha usado el suero como tratamiento exclusivo, sino que en casi todas las observaciones a la inversa de lo que pasa entre nosotros, la medicación ha sido acompañada de la cauterización de la pústula por el termocauterío, etc., y como se comprende fácilmente esta medicación

local le quitaba al verdadero agente terapéutico mucho mérito en el resultado final.

Pagliani, en una comunicación que hace en el año 1903 a la Real Academia de Medicina de Turín, sobre los resultados del suero anticarbuncoso de Sclavo en el tratamiento de la enfermedad, llega a las conclusiones siguientes :

1º El suero anticarbuncoso aún usado a fuertes dosis tiene una inocuidad absoluta.

2º Es bien soportada su administración por la vía endovenosa.

3º El puede salvar enfermos aún en casos de pronósticos muy sombríos (los dos casos del profesor Grocco y doctor Baroggi, cuyos enfermos curaron por el suero, habiendo sido encontrado el bacterio carbuncoso en la sangre y en la orina).

4º El suero para rápidamente la extensión del edema, de tal manera que impide la sofocación en los casos que toman la mejilla y el cuello.

5º El suero usado a tiempo reduce al minimum la destrucción de los tejidos y, por consiguiente, disminuye la extensión de la cicatriz.

6º El suero abrevia la convalecencia y permite al enfermo de volver rápidamente a sus ocupaciones.

Antes de la aparición del suero en la terapéu-

tica del carbúnculo, toda la medicación de esta enfermedad estaba reducida a la cauterización de la pústula por el termocauterio, a propósito de lo que se hicieron varias experiencias como la de Raffaclo Giani, que después de haber cauterizado al termocauterio la piel de un animal le aplicaba una hoja de papel imbebida en cultura carbunculosa y jamás ninguno de los animales se contaminó.

La cauterización por los medios químicos ha sido también muy empleada por cloruro de antimonio líquido, por la potasa cáustica, el bicloruro. Davaine, después de haber descubierto el bacterio, ideó los antisépticos para atacarlo ; así formulaba :

Iodo ... ..	0.25 grs.
Ioduro de potasio ... ..	0.50 grs.
Agua destilada ... ..	1.000 grs.

(Esterilizado)

Medicamentación que se empleaba en inyecciones intersticiales alrededor de la pústula. Las inyecciones de ácido fénico también fueron empleadas en solución al centésimo, siendo mejor toleradas por los enfermos por ser mucho menos dolorosas.

Otro tratamiento muy en boga principalmente en el siglo XVII, era la extirpación de la pústula por el bisturí. Tenía muchos inconvenientes, entre

otros las grandes hemorragias que se producían, además de que si la extirpación no era absoluta se reproducía muy fácilmente, y todo ésto sin contar que en infinidad de casos por la localización se hacía imposible su extirpación.

Hoy, después de largos años de experiencia y de práctica, puede decirse con toda verdad que el único tratamiento racional y verdadero de la pústula maligna es el suero de nuestro distinguido maestro el doctor J. Méndez.

En un principio, su aplicación se hacía subcutánea, generalmente el sitio para hacer la inyección era la fosa infra-clavicular del mismo lado de la pústula; la técnica como se comprenderá, es de lo más sencilla, cualquier jeringa sirve, lo único que hay que tener presente es que la aguja no sea demasiado fina, pues en ese caso no puede pasar el líquido, que es de una densidad grande.

En el sitio de la inyección suele verse un eritema que pasa rápidamente; la temperatura cae inmediatamente después de la inyección, y en general a las 24 o cuando mucho 48 horas llega a la normal. El pulso acompaña al descenso de temperatura; el enfermo experimenta una sensación de alivio y bienestar. El edema, el infarto ganglionar y el dolor disminuyen también, aunque con mucha más lentitud. Total que a los dos o tres días no queda

sino la pústula que cicatriza con una pérdida de substancia mucho menor.

En el Hospital Muniz y por consejo del doctor José Penna, se empiezan a usar con este suero las dosis masivas que tanto resultado habían dado con los sueros antidiftéricos, antipestosos, etc. No contento con los mejores resultados obtenidos usando de este modo la nueva medicación que tan halagüeños resultados daba, el mismo doctor J. Penna aconseja su empleo por la vía endovenosa. Y así en el Hospital Muniz y bajo su dirección se practicó en el año 1899, la primera inyección endovenosa de suero anticarbunculo.

El doctor J. Bonorino Cuenca, en un trabajo presentado en el 2º Congreso médico Latino-Americano, titulado «La sueroterapia del carbúnculo en la Casa de Aislamiento», y refiriéndose a las inyecciones endovenosas de este suero, dice :

«Ultimamente hemos comenzado a hacer algunos estudios tratando de obtener el mayor efecto posible del remedio, para lo cual hemos tratado algunos casos de carbúnculo con inyecciones intravenosas dobles, es decir, de dos dosis cada una, eligiendo para ello los casos más graves en que es necesario actuar enérgica y rápidamente, y aún hemos repetido la dosis cuando los síntomas no se

han modificado lo bastante para probarnos que ésta había sido suficiente.

Con estas inyecciones ha sucedido lo mismo que con las subcutáneas; no se ha producido ningún accidente, ni erupción, ni nada que indicara que la sangre no tolerase ese cuerpo extraño.

Las inyecciones han sido practicadas en el pliegue del codo, en el antebrazo en cualquier vena que fuera pisible, empleando para ello una jeringa de Lüer, de capacidad conveniente, y con aguja de platino no muy fina; estas inyecciones vienen en apoyo del sistema especial del doctor Penna, de que en todas las enfermedades que necesitan suero, como economía de éste y mayor efecto terapéutico, debe ser inyectado en el torrente circulatorio.

Los casos en que se ha empleado esa vía son innumerables, habiendo sido este hospital el primero en recurrir a ella en Buenos Aires y quizás en la América del Sur. Esa vía, a la cual le teníamos tanto horror, hasta hace muy poco tiempo, nos ha demostrado que soporta todo, y en un porvenir no muy lejano, para provecho de la humanidad, será la única en emplearse, cuando se quiera obtener resultados rápidos y seguros.

A nuestro eminente maestro el doctor Penna le corresponde el insigne honor de haber sido no solamente el primero en inaugurar entre nosotros este

sistema, sino que es también el primero y el único que ha llegado hasta hoy a emplear dosis masivas de suero, popularizando su empleo y demostrando su indiscutible ventaja.

¿A qué dosis y por qué vía debe pues emplearse el suero anticarbunculoso ?

Siempre que fuera posible, y con mucha mayor razón si se tratara de casos graves, la vía a emplearse debe ser la intravenosa.

Seis a nueve centímetros cúbicos inyectados en la mediana en el codo (o en cualquier otra vena), debe ser la dosis a emplear, repitiendo la operación si fuera necesaria.

En suma, y siempre que el caso no sea «in extremis», 10 c.c. de la antitoxina carbunculosa Méndez son suficientes para dominar todo caso de pústula maligna (Penna).

Es con este tratamiento que se ha conseguido disminuir la mortalidad del carbúnculo a un 6 por ciento.

La estadística del doctor B. Cuenca tiene 100 casos con un 6 por ciento.

## Suero anti-pestoso

El descubrimiento del bacilo de la peste data del año 1894. En la epidemia de Hong-Kong de ese año, Yersin enviado por el Instituto Pasteur y Kitasato designado por el gobierno japonés para estudiarla, anunciaron en comunicaciones distintas del 30 y 7 de julio, respectivamente, haber descubierto el germen productor de la enfermedad. Hoy está perfectamente probado que el microbio descubierto por Yersin es el verdadero productor de la peste, mientras que el de Kitasato no es sino un germen productor de infecciones secundarias.

Antes del descubrimiento de Yersin, antes de que entrara el suero en la terapéutica de este mal, puede decirse con toda verdad que los tratamientos eran completamente impotentes para dominarlo. Los prácticos de todas las épocas inútilmente se ingeniaron en descubrir en el arsenal farmacológico el

remedio capaz de dominar la evolución fatal de esta grave enfermedad o de corregir la intensidad de sus síntomas principales ; desde el empleo de medicinas populares, como la tierra gredosa, los enterolitos de la cabra montés de la India, la orina humana, muy preconizada en el Levante, las pieles de serpiente, etc., sin excluir las conjuras destinadas a aplacar los espíritus malignos o la cólera divina, el uso de amuletos y las invocaciones astrales, hasta los remedios más heroicos de la terapéutica, jamás el espíritu humano alcanzó a hallar el agente útil y verdaderamente curativo.

Galeno aconsejaba el uso de sangrías abundantes efectuadas particularmente en los miembros inferiores ; A. Paré, la sangría y los sudoríficos en los períodos iniciales del mal ; y luego los agentes antitóxicos, entre los cuales figuraban en primera línea la triaca y otra vez los sudoríficos ; Diemerbrœck en la epidemia de Nimégue recomendaba también los antidotos y numerosos sudoríficos en combinaciones variadas, y si después de estos esfuerzos el enfermo no reaccionaba convenientemente, procuraba despertar la reacción por medio del calor obtenido por la aplicación de sacos de arena caliente o cubriendo a los pacientes con ropas sucias de cama y de vestir que habían pertenecido a otros enfermos ! (J. Penna).

Interminable sería seguir enumerando los remedios empleados en esta enfermedad ; en este último siglo aparece la medicación antiflogística como la más indicada, los vómitos, la sangría, las fricciones con aceite de olivas, la abertura prematura de los bubones, etc., etc. Más tarde los antisépticos, quinina a altas dosis, ácido fénico, bicloruro de mercurio ensayados sobre todo por H. Lorans, no obteniendo de ninguno de ellos resultados prácticos, sino el de la tolerancia de los atacados de peste al bicloruro de hidrargirio.

Es necesario pues, llegar al descubrimiento del sabio del Instituto Pasteur para obtener una terapéutica realmente poderosa contra esta enfermedad.

El suero antipestoso de Yersin se obtiene de la sangre de caballos que han sido inmunizados por inyecciones sucesivas y gradualmente crecientes de culturas del bacilo de Yersin o de toxina pestosa aislada por procedimientos químicos. En un principio las inyecciones se hacen subcutáneas, con culturas de bacilos muertos por el calor a 70° por espacio de media hora ; luego se hacen intravenosas y finalmente se termina con inyecciones de culturas vivas por esta misma vía, sosteniendo la inmunidad por inyecciones de toxinas efectuadas de cuando en cuando. En esta forma se obtiene la inmunidad de los caballos en un año a año y medio.

El suero obtenido por este procedimiento inmuniza a los ratones a la dosis de 1/20 de centímetro cúbico si la inyección preventiva se hace 12 horas antes que la virulenta que ordinariamente los mata en el término de 2 a 3 días. Si después de pasadas 16 a 20 horas de la inyección virulenta se les inyecta 1/2 c.c. del suero, los ratones no mueren, mientras que los testigos sí.

Después de todos estos estudios y de muchas experiencias hechas en monos sobre todo, es que el suero antipestoso se ha incorporado a la terapéutica humana.

El suero puede emplearse ya como preventivo, ya como curativo.

La inmunidad que confiere usado como preventivo es de corta duración (8 a 12 días), pero de efectos inmediatos y seguros. Las primeras vacunas humanas fueron hechas por Yersin en el año 1895 (10 a 20 c.c. inyectados subcutáneos), es inofensiva y casi indolora; a veces en el lugar de la inyección se produce una ligera tumefacción dolorosa, pero que desaparece rápidamente; rara vez trae urticaria. Se han citado varios casos en que ha producido accidentes graves, y en una observación de Antonio Ferrari se relata la muerte de un vacunado, consecuencia según todo indicio de la vacuna. En cambio, confiere una inmunidad inmediata; no

hay un solo ejemplo en que la peste se haya manifestado en un vacunado en los tres días que ha seguido a la inyección, lo que autoriza a creer que detiene la enfermedad aún en período de incubación; hay infinidad de observaciones que confirman los buenos oficios de la vacuna antipestosa. Quizás debido a la corta duración de la inmunidad que produce no es aplicable como profilaxia de un pueblo; pero sí y de gran efecto como profilaxia de casos particulares.

La acción curativa del suero antipestoso no es tan precoz ni tan visible como alguna de los otros sueros, pero después de cierto tiempo, variable según las condiciones en que ha sido practicada la inyección, según la vía empleada, según el factor personal del enfermo, etc., etc., su acción, repito, se deja sentir de una manera análoga a la de los otros. «Yo no he podido apreciar siempre en las primeras 24 horas que suceden a las inyecciones, dice Penna, grandes cambios favorables en el estado del paciente. Es cierto que la temperatura declina un tanto, que el pulso se regulariza más, que el delirio se calma; pero he visto muchas veces estos síntomas persistir a igual grado y a veces exagerarse y aún apreacer nuevos fenómenos hasta entonces ausentes . . . . mi observación me permite decir que en mis casos, los efectos benéficos del suero han

sido relativamente tardíos y en la mayoría de ellos recién han comenzado a evidenciarse después de 48 horas de iniciada y sostenida la medicación seroterápica.

Los efectos del suero empiezan a hacerse sentir por un descenso de la temperatura que llega a veces a la normal y se mantiene en ella, el pulso se regulariza adquiriendo la tensión y la amplitud normal, el sistema nervioso vuelve también en sí, la sed disminuye, las orinas se aclaran y se hacen abundantes, en una palabra, como dice Simond : « el suero actúa como una curación natural, haciendo inclinar hacia allí la balanza, pero no en forma brusca ; no es la enfermedad yugulada, sino simplemente orientada hacia una cura sin que la acción del suero sea inmediatamente visible ».

En la práctica de la terapéutica de esta enfermedad no hay que descuidar las indicaciones particulares que cada enfermo puede presentar. Así vemos en las observaciones hechas por el doctor Penna combatir la fiebre por los baños fríos, la astenia cardíaca por los tónicos del corazón, las alteraciones intestinales por los purgantes y antisépticos, etc., etcétera, medicaciones todas que coadyuvan a la buena acción de la terapéutica usada como base, es decir, del suero.

A propósito de una estadística de 72 pestosos.

y refiriéndose a la forma de tratamiento, el doctor Penna en su libro sobre Peste Bubónica, dice lo siguiente :

« Como lo he manifestado ya, no todos los pestosos pudieron ser sometidos al tratamiento específico de que me acabo de ocupar, un número de ellos (36) debieron ser tratados por otros medicamentos.

Estas circunstancias me obligaron a hacer algunos ensayos, cuyos resultados expongo a ustedes sin ánimo de establecer conclusiones, sino simplemente como un hecho de observación que merece ser tenido en cuenta.

Me hallaba con más enfermos que remedio, y debía naturalmente en el caso de decidirme, o a emplear un tratamiento sintomático siempre incierto en los casos graves o a tentar algún ensayo.

Fué en esta situación que persiguiendo una idea antigua de la acción antiséptica, de los hiposulfitos alcalinos, idea por otra parte apoyada en observaciones clínicas de los buenos resultados que suministran en la septicemia y en la piohemia, que me resolví a usarlo en el tratamiento de los pestosos graves cuya evolución me era un cargo de conciencia confiar a la medicación sintomática solamente.

Además y como lo expresé al principio, yo tengo la firme persuasión de que las enfermedades

infecciosas tóxicas, como la peste ,pueden encontrar su remedio, no sólo en la sueroterapia, sino también en la antisepsia empleada en condiciones de llegar a desempeñar realmente este papel terapéutico, en aquel período de la enfermedad en que los desórdenes dependientes de la septicemia, cuando los gérmenes patógenos se generalizan, y los efectos de la toxemia no han alcanzado a un grado de desarrollo incompatible con la vida en el momento en que la medicación comienza a actuar. Todo es cuestión de hallar el agente suficientemente capaz de ejercitar esta influencia parasiticida y la vía más rápida para lograr el fin propuesto. No he podido todavía llegar a establecer cual es la dosis tóxica de estos hiposulfitos, pero el de sodio que es el que yo he manejado, puede emplearse a dosis relativamente elevadas.

La experimentación en los animales como los perros me ha enseñado que puede ser introducido en el torrente circulatorio en dosis de 7 gramos en una sola inyección intravenosa en solución titulada al 5 por 100, sin que los animales experimenten alteraciones apreciables, y sin presentar en su orina alteraciones que revelen trastornos globulares.

A pesar de ésto no me consideré autorizado al tratar mis enfermos, a preferir la vía intravenosa, que ciertamente ha de ser la mejor, hasta no ad-

quirir más amplia experiencia, y me limité a emplearlo en inyecciones hipodérmicas practicadas en la vecindad del bubón a la dosis de 1 gramo por 1 c.c. de agua esterilizada, repetida cada tres horas, es decir, ocho gramos en las 24 horas. Esa dosis en un último enfermo llegó a 1 gramo 50 centígramos cada tres horas.

Estas inyecciones se hicieron con la mayor regularidad posible durante todo el período febril y activo de la peste, y las observaciones clínicas que ustedes ven, comparadas con aquellas de pestosos sometidos a la seroterapia, no acusan serias diferencias. Tanto los pestosos tratados por la seroterapia como los tratados por el hiposulfito de sodio eran casos graves; pero como lo he dicho y repito ahora, los pestosos entrados tardíamente o sin síntomas locales o generales graves, eran sometidos a una observación expectante, a la apertura de los bubones supurados o se cumplían las indicaciones sintomáticas de importancia con los remedios usuales.

Los pestosos tratados por esta medicación antiséptica fueron 20 y de éstos 4 murieron, lo que da una mortalidad de 20 por ciento, que como ustedes ven, se aproxima mucho a la suministrada por la seroterapia.

Estas defunciones ocurrieron una en un sujeto

entrado al 7º día de enfermedad, lo que da al tratamiento una duración de tres días con la particularidad de que al bubón de la ingle izquierda que presentaba, se asociaba una pleuro-neumonía pestosa; otra en un sujeto entrado al 4º día de la manifestación de su mal, terminado veinticuatro horas después; la tercera, en un individuo en el 4º día de la enfermedad, terminado por una extensa gangrena a los treinta y un días; en fin, el cuarto ingresado al segundo día y murió el sexto.

Basados en los estudios hechos por Gersin y en experiencias propias, los doctores A. Calmette y A. T. Salinbene dieron las reglas de un nuevo método de tratamiento que exige como condición primordial y principal inyectar desde el principio cantidades suficientes de suero y por vía endovenosa por ser ésta con la que se obtiene resultados más rápidos y enérgicos.

Las dosis masivas a que se refieren son de 20 c.c. en inyección intravenosa seguida de dos inyecciones subcutáneas de 40 c.c. al menos cada una, repetidas en las primeras 24 horas.

En los días siguientes siempre que exista fiebre, aun cuando hayan transcurrido dos días con temperatura normal, los enfermos deberán recibir continuamente 10, 20 o 40 c.c. de suero bajo la piel, según la gravedad de su estado.

Refiriéndose a ésto dicen : La mayor parte de los accidentes mortales que nosotros hemos observado han sobrevenido en enfermos que en razón de la gravedad media de su estado, en el momento de su entrada, han sido solamente tratados por pequeñas dosis. En estos casos, después de una mejoría, a veces muy acentuada, al punto de que el tratamiento había sido suspendido, hemos visto sobrevenir bruscamente, 24 a 48 horas después, accidentes graves, sobre todo complicaciones pulmonares que a menudo han determinado la muerte. Estos accidentes hubieran sido ciertamente evitados, si después de nuestra primera intervención, hubiésemos inyectado dosis masivas bajo la piel o mejor aún en las venas... Es por lo que siempre que hemos estado autorizados, nos hemos resuelto a emplear sistemáticamente las inyecciones intravenosas lo más temprano posible al principio de la infección.

Sus conclusiones son las siguientes :

1º La inyección del suero antipestoso debe ser hecha desde el principio de la enfermedad.

2º La vía preferida para la inyección debe ser la endovenosa.

3º La dosis del suero debe ser masiva.

El doctor Penna hace notar con mucha razón

que las dosis masivas a que Calmette y Salimbene se refieren no son sino de 20 c.c. por vía intravenosa y 40 c.c. en inyección subcutánea, es decir, un total de 60 c.c. en dos inyecciones; y que a pesar de reconocer y recomendar el empleo de las inyecciones intravenosas como mejor método terapéutico, éstas no figuran sino en una que otra de sus observaciones.

Cuando en el mes de Enero del año 1900 empezó a aplicar su tratamiento a los pestosos no se conocía aquí aún el estudio de Calmette y Salimbene a que nos hemos referido. El tratamiento de Penna consistía en inyectar en una vez y como dosis media por vía endovenosa 60 c.c. para repetir 12 o 24 horas después otra inyección de 40 c.c. por la misma vía. No es extraño pues que no le parecieran masivas las dosis usadas por los médicos del Instituto Pasteur. Sólo recomienda la inyección subcutánea en aquellos casos en que el suero no ofrezca las garantías suficientes para ser introducido sin peligro en el torrente circulatorio. «Como ustedes pueden fácilmente apreciarlo no existe discrepancia entre la práctica de M. Calmette y Salimbene y la mía. Toda la diferencia está en la técnica del empleo del remedio, en el orden, cantidad y sucesión de las inyecciones, en la vía preferida para efectuarlas, pero de ninguna manera en

lo fundamental de esta nueva medicación sueroterápica que es exactamente la misma » (Penna).

Hoy en día el tratamiento de la peste bubónica por la sueroterapia está modificado. La vía de elección es siempre y con más firmeza que antes la endovenosa, pero la modificación esencial consiste en el aumento de la dosis en que es introducido el medicamento. La dosis antigua de 60 c.c. fué aumentada a 80, y hoy puede decirse que la dosis media es de 100 c.c. en una inyección y por vía endovenosa. Con esta forma de tratamiento, dice el doctor Penna, he alcanzado los efectos terapéuticos más asombrosos, la temperatura cae gradualmente después de la primera inyección casi hasta la normal y en los casos en que vuelve a subir, es decir, en aquellos casos en que la curva térmica nos indica que la infección no está completamente dominada, refuerzo la dosis con una segunda inyección que es generalmente de 50 c.c. por la misma vía y lo más próxima posible de la primera, a fin de que, como he dicho anteriormente, no haya discontinuidad de la acción curativa.

Por mi parte, pienso que esta práctica terapéutica, que no tiene peligro, pues no he asistido a un solo accidente, realiza hasta cierto punto el ideal de una medicación específica » (Penna).

Sus ventajas son : 1º Disminuir el número de

las inyecciones que siempre son tan molestas para el paciente ; 2º la cantidad del medicamento a inyectar y a pesar de las dosis masivas es menor, pues si bien es cierto que se inyectan hasta 100 c.c. de una vez, en cambio con una o dos inyecciones queda dominada la infección, mientras que con las pequeñas dosis hay que llegar a cantidades mucho mayores de medicamento para obtener iguales efectos ; 3º abrevia considerablemente la duración de la enfermedad.

Las conclusiones a que llega Penna son las siguientes :

1º El tratamiento de la peste por el suero anti-pestoso del doctor Yersin, constituye la terapéutica de elección.

2º Para obtener de esta nueva medicación todos los beneficios deseables, debe ser implantada desde los primeros momentos de iniciada la enfermedad.

3º La vía endovenosa debe ser la preferida para la administración del suero.

4º La inyección intravenosa no requiere en los adultos la operación previa de descubrir el bazo.

5º La dosis debe ser proporcionada a la intensidad de la infección, el período evolutivo en que se encuentre, a la forma clínica que revista ; en fin, a

las condiciones personales de cada enfermo. Por regla general en los adultos la primera dosis debe ser elevada, masiva, de 80 a 100 c.c. y debe repetirse cada 12 o 24 horas en la cantidad media de 40 a 50 c.c. por una o dos veces, raramente más, a no ser la persistencia de los síntomas.

6° El tratamiento sueroterápico de la peste no impide el uso de los demás remedios requeridos por las particularidades clínicas de cada enfermo.

7° Los resultados de esta nueva medicación, son comparables por sus éxitos a los obtenidos con la sueroterapia en la difteria.

8° Los accidentes de la sueroterapia en la peste bubónica son análogos a los que suele determinar la antitoxina diftérica y no deben ser temidos por su rareza y benignidad.

Para terminar este capítulo de la sueroterapia antipestosa, daré a continuación un cuadro de la mortalidad alcanzada en los enfermos tratados por el suero, pero con los diversos métodos :

Autores	Tratados	Mortalidad
Yersin (en China).....	26 casos	7,6%
Yersin (en Bombay)....	50 »	34 %
Yersin (en Nhatrang)...	33 »	42 %
Wigura .....	40 »	80 %
Jassenski.....	50 »	80 %

Autores	Tratados	Mortalidad
Simond (en dos series).	300 casos	52 %
		68 %
Calmette y Salimbeni...	142 »	14 %
Comisión inglesa.....	1,088 »	60,7 %
Penna.....	1,118 »	14,3 %
Godinho.....	19 »	36,8 %
Burnett.....	198 »	29,7 %
Masuyama.....	153 »	71,2 %
Rouffiandis.....	101 »	50,4 %
Ghoksy.....	200 »	63,5 %
Valassopoulo .....	100 »	24 %
Doritzo e Issakowitch..	127 »	23,6 %
Wiener.....	1,739 »	64 %
Martin.....	200 »	63,5 %
Banermann y Terni.....	1,014 »	74,5 %
Ferrari.....	69 »	7,2 %
West.....	80 »	67,7 %
Del Río y Zegers.....	85 »	44 %
Clarac y Mainguy.....	71 »	43 %
Goft.....	55 »	38 %
Anklesaria.....	56 »	60 %
Sinclair.....	3 »	33 %
T. de Macedo.....	14 »	14 %
Métin.....	6 »	16 %
Agote y Medina.....	26 »	42,3 %

## Suero anti-meningocócico

En la meningitis, como en casi todas las enfermedades infecciosas, la seroterapia ha venido a llenar en su tratamiento, los grandes claros dejados por la medicación antigua. Conviene tener siempre presente, que los grados de intensidad en esta enfermedad, lo mismo que en otras muchas, recorren una escala larga y difícil de precisar y que al lado de meningitis benignas, que permiten al enfermo hasta continuar en su trabajo, no haciéndose visible, sino por un ligero dolor en la nuca, hay otras formas graves que parece van a terminar con el paciente. Entre una y otra pues, hay toda una serie, donde la enfermedad ataca con intensidad distinta, que debe tenerse muy en cuenta en los resultados del tratamiento.

Como decía al principio de este capítulo, la seroterapia ha venido a llenar los claros dejados. Antiguamente, el tratamiento de esta enfermedad era

sintomático. A los enfermos se les prescribía generalmente hielo a la cabeza, un enema purgante, quinina y antipirina a la dosis de 1 gr. y 1.50 gramos, respectivamente ; o sino un purgante de calomel, ventosas escarificadas a lo largo de la calumna vertebral, hielo a la cabeza. A toda esta medicación sintomática, el doctor Penna en el Hospital Muñiz le añadía el yoduro de potasio después que hubiera hecho efecto el purgante y fricciones mercuriales. Naturalmente que el régimen alimenticio era el lácteo más absoluto. Higiene bucal, ocular, etc. Infusión de digital en casos necesarios, etc. En su libro sobre Meningitis trae muchas observaciones tratadas en esta forma, varias de ellas con feliz resultado. Trae también tres observaciones de enfermos de meningitis complicada con neumonía, tuberculosis, y erisipela, tratadas y curadas por el tratamiento clásico del Hospital Muñiz en esa época, que es al que he hecho referencia más arriba.

En cuanto al tratamiento seguido hoy en día y con el que se logran grandes resultados, es el de la seroterapia masiva y por vía endovenosa. Siempre al instituirlo hay que tener muy presente *hacerlo, en tiempo oportuno y a dosis suficiente* si se quieren obtener de él verdaderos resultados prácticos. La dosis empleada en su comienzo ha sido triplicada hoy buscando, dice el doctor Penna, «sofocar y su-

primir desde el principio, y si me fuera dado en su origen, el desarrollo del germen y sus toxinas y con ello las lesiones, que por menos pronunciadas que parezcan, suelen ser de tan grandes efectos, dada la delicada estructura de los órganos dobles en que se fijan». La vía a emplearse, ya lo he dicho, es la *endovenosa* de preferencia, que a veces puede ser ayudada, por así decir, por la *intra-raquídea*.

La dosis, es de 100 c.c. en una sola inyección y por las venas, en ocasiones puede desdoblarse esta dosis inyectando, naturalmente después de haber extraído igual cantidad de líquido céfalo-raquídeo, 30 c.c. en inyección *intra-aracnoidea* y el resto hasta completar 100 c.c. por vía *endovenosa*. Estas inyecciones pueden repetirse a la misma dosis o un poco menor, 80 c.c., por ejemplo, en los días siguientes si la enfermedad no declina. En general, puede decirse que a la tercera inyección la enfermedad ha cedido.

Transcribo a continuación una observación tomada del libro del doctor Penna, de dos casos tratados por las dos vías, *endovenosa* e *intra-raquídea*, por parecerme que encierran una gran enseñanza :

El primero en orden cronológico, Angel R., ingresó al servicio el 11 de setiembre último al cuarto día de iniciada la enfermedad actual ; el segundo

M. Alid, entra al servicio el 23 de octubre sin poderse precisar el tiempo de su enfermedad.

El primero refiere sus antecedentes con toda corrección y aparente exactitud y su mal habría comenzado por escalofrío, cefalalgia, rigidez de la nuca y dificultad en los movimientos, náuseas, y sobre todo, vómitos, apareciendo sin ser motivados por la ingestión de alimentos o bebidas.

El segundo se produce en un lenguaje desconocido y su delirio bien perceptible a pesar de no comprenderlo, hace inútil cualquier tentativa que en este momento hiciéramos para ilustrarnos.

Pero si se nos presenta diferente la situación a este respecto, en cambio la enfermedad que ha invadido a ambos los aproxima tanto que después de analizarlos prolijamente tal vez concluyamos por hacerlos entrar en un molde común y como productos análogos, sino idénticos de un mismo germen patógeno y de una misma lesión anatómica.

En efecto, haya sido cualquiera la fórmula sintomática del último, lo cierto del caso es que los dos presentaban el día de su entrada la misma rigidez y dificultad de movimientos de la nuca, el signo de Kernig, la posición en gatillo de fusil en la estación acostada, el aumento de los reflejos, los vómitos, la cefalalgia tenaz y gravativa, el signo de la nuca, el reflejo colateral idéntico de Brudzins-

ki, la hiperestesia cutánea, las placas hiperhémicas de las palmas de las manos y plantas del pie, la lengua seca y saburral, las anorexias, la constipación, las perturbaciones intelectuales, etc.

Las únicas diferencias que en ellos notábamos eran cuestión de grado, cuestión cuantitativa y no cualitativa.

Por consiguiente, y a pesar de los obstáculos creados por la imposibilidad de entendernos con uno de ellos, el proceso mórbido hablando por sus síntomas, nos aproximaba a estos dos sujetos, de procedencia tan distinta, de vida, de hábitos, costumbres, creencias y educación tan diferentes. No olvidemos que el último es un mahometano.

Practicamos el mismo día de su entrada una punción lumbar que nos permitió extraer del primero un líquido céfalo-raquídeo que salía a gran presión y que al simple aspecto turbio pudimos certificar que procedía de una meninge enferma.

En las mismas circunstancias el 2º enfermo nos suministró solamente 5 c.c.<sub>3</sub> de un líquido claro y translúcido, lo suficiente para aseverar que como en el caso anterior su origen era un proceso igualmente inflamatorio.

Sin esperar el resultado del laboratorio y procediendo con el criterio y la conciencia del médico, resolvimos inyectar en los dos casos una dosis igual

de suero antimeningocócico, pero con una diferencia : en el primer caso en que la punción eliminó 35 c.c.<sub>3</sub> de líquido céfalo-raquídeo, los 100 c.c.<sup>3</sup> de suero los dividimos en 2 partes : 30 c.c.<sup>3</sup> se introducen por la misma cánula de la punción en la cavidad de las meninges y los 70 c.c.<sup>3</sup> restantes en las venas.

Mientras que en el 2º enfermo que casi no suministró líquido céfalo-raquídeo dispusimos que la inyección fuera únicamente endovenosa.

El resultado que obtuvimos de esta intervención terapéutica fué aparentemente la misma.

En efecto, en el 2º enfermo en que la totalidad del suero penetró directamente en la sangre y no en el raquis, la temperatura disminuyó de 2º 5, al paso que en el 1º en que la dosis se dividió, la declinación térmica alcanzó a tres grados justos en el mismo tiempo.

En ambos, el mismo agente curativo ha producido una declinación considerable de la temperatura, pero en ambos también, los demás síntomas, la contractura de la nuca, el signo de Kernig, etc., se mantuvieron al mismo grado.

Al día siguiente en el primer caso se reforzó la dosis por una inyección de 80 c.c.<sub>3</sub> introducida de una sola vez en las venas y en el otro enfermo se hizo la operación inversa con un día de reposo

intercalar ; inyectando los 100 cm<sub>3</sub>. en la misma forma de la inyección primera en el otro enfermo, es decir, fraccionada, 30 c.c.<sub>3</sub> en el raquis, previa una punción que había extraído 35 c.c.<sub>3</sub> de líquido céfalo-raquídeo y los 70 c.c.<sub>3</sub> restantes en el sistema venoso. Comparando los dos diafragmas, se apercibirán que si esta última inyección reprodujo la misma línea descendente de la primera y puso término a la enfermedad en el 2º caso, en cambio en el 1º que reaccionó tan favorable e intensamente después de la inyección inicial, ahora la reacción, si bien manifiesta, no se estacionó en sus efectos, y un día después y los subsiguientes, la curva febril volvió a recorrer las altitudes del principio, como si la acción específica del remedio se hubiera perdido o una actuara para producir esta anomalía.

Al octavo día se practica una tercera inyección endovenosa de 80 c.c. y un día después y previa una punción lumbar que extrae 30 c.c.<sub>3</sub>, se inyecta en la cavidad de las meninges 25 c.c.<sub>3</sub> del mismo suero antes empleado.

Como ustedes han visto, mientras el 2º enfermo curaba radicalmente en pocos días, en el otro la sueroterapia, si amenguó los síntomas al principio, permaneció después sensiblemente indiferente.

Esta anomalía tiene ciertamente su explicación : no será éste el único caso que la presente y dando

por hecho que fuera idéntica la situación orgánica, etiológica, bacteriana y clínica de estos dos enfermos, yo concibo que la acción terapéutica específica pueda suministrar estos resultados, que los hemos visto en la difteria, en la peste, en la erisipela, en una palabra, en todas las enfermedades infecciosas susceptibles de ser tratadas por la sueroterapia; pero que son y han de ser más frecuentes en estas enfermedades encastilladas en el eje cerebro-espinal, donde las lesiones nunca son tan similares como para establecer la igualdad respecto a la acción patógena producida por gérmenes de virulencia diferente y una vez sometidas a la influencia de antitoxinas polivalentes, cuyos valores al sumarse pueden, sin embargo, no alcanzar a sobrepasar la preponderancia virulenta y específica de uno de esos gérmenes llegado al máximum de potencialidad.

Del mismo modo que existen enfermos de meningitis cerebro-espinal epidémica que ceden con facilidad a la medicación específica, existen otros que ceden igualmente a cualquier medicación y aún los hay también que curan espontáneamente.

Y recíprocamente han de existir otras más graves, más tenaces, que resistiendo aparente o realmente a la sueroterapia específica, demuestren con su existencia la verdad de las excepciones, tan necesarias también para comprender las reglas.

Pero en el caso especial de que tratamos, otras inducciones podrían hacerse.

Resulta de la investigación bacteriológica del segundo enfermo que su estudio confirmó en los preparados y cultivos la presencia del meningococo de Weichselbaum, al paso que en el primero, si el examen directo pudo percibir gérmenes del tipo del de este autor, los cultivos por el contrario, quedaron estériles.

Podría inducirse que en esta situación cabe como posible admitir que fuera otro bacterio el causante de la enfermedad y que por ese motivo la suero-terapia no habría determinado la mejoría correlativa.

Sea cual fuera la verdadera explicación, no debemos olvidar las modalidades clínicas múltiples de esta enfermedad, y que sin salir del orden normal a su evolución, la meningitis puede presentar estas y otras variantes.

Después de recorrer este enfermo un período de tiempo sin observarse otros síntomas que los anotados, los cuales ofrecieron alternativas y oscilaciones de crecimiento y de atenuación debidas a la acción medicatriz y también a la propia evolución de las lesiones producidas, llegóse en el trigésimo día de la enfermedad, a una apirexia completa y a una mejoría evidente. La rigidez de la nuca persistió por

algunos días, pero en forma más bien subjetiva que objetiva, lo mismo sucedió con el envaramiento y dureza de las piernas, que agregados a la rigidez vertebral, daba a la marcha de este sujeto una actitud especial comparable a la de los enfermos con espondilosis.

La convalecencia, como es común en estos enfermos, será larga, pues tienen que reparar no sólo las lesiones y las funciones comprometidas por el ataque directo de la infección, sino que tendrán que atender al desgaste general y considerable que ha sufrido el organismo entero y eso no se consigue sino con método, con régimen y con tiempo.

## Suero antiestreptocócico

*Modo de preparar el suero* — El animal utilizado para su preparación es el caballo. Se le vacuna contra el mayor número posible de variedades de estreptococos (el Instituto Pasteur tiene más de cuarenta), se inyectan los cultivos en las venas y en cada inyección se introducen ocho a diez clases distintas de estreptococos, «de las que todas, excepto uno, han sido aisladas de estreptococcias humanas, escarlatina, erisipela, fiebre puerperal, flemón, septicemia, etc.». Después de la inyección, el caballo presenta elevación de la temperatura a 40°, decaimiento, etc., para volver todo rápidamente a la normal.

Para dosar el suero se emplea el ratón. A uno de estos animales que se le inyecta por vía subcutánea una dosis de estreptococos diez veces mortal, se salva si a las veinticuatro horas después se le

inyecta en el peritoneo un milésimo de centímetro cúbico de suero.

Un conejo inoculado hipodérmicamente con una dosis cien veces mortal salva si dos horas después recibe por vía endovenosa dos centímetros cúbicos de suero.

Este es pues, en breves líneas, el modo de preparar y dosar el suero, del que pasamos a ocuparnos a continuación.

Pocas medicaciones han sido y son aún en la actualidad tan discutidas como el suero antiestreptocócico. Es cierto que hay razón para ello, dado que la estreptococcia no tiene en clínica la unidad que presentan otras enfermedades, como la difteria, el tétano, la peste, etc., y que, por consiguiente, su tratamiento es también más específico si se quiere permitir la expresión, que en la estreptococcia, donde tenemos que actuar delante de una afección no debida a uno, sino a múltiples gérmenes, como son las distintas clases de estreptococos. La opinión en este sentido está tan discutida, que Besredka dice refiriéndose a los distintos tipos de sueros mono o polivalentes: «Después de haberse formado una idea personal, el lector sabrá escoger entre los distintos tipos de sueros estreptocócicos, el que considere preferible». Hoy por hoy creemos que la idea que predomina es la de los pluralistas.

Nuestra opinión al respecto es también esa y basándonos en ella nos explicamos perfectamente bien, el porqué de muchos de los fracasos del suero antiestreptocócico, cuando no es empleado en altas proporciones, es decir, en dosis masivas y naturalmente por vía endovenosa, y la explicación es la siguiente : Siendo la estreptococcia una afección debida a diferentes clases de estreptococos, y no pudiendo saber con cual de ellas tenemos que actuar, empleamos para combatirla, un suero polivalente, es decir, un suero hecho, con el mayor número posible de variedades de estreptococos. Ahora bien, de todas estas variedades que contiene el suero, sólo una corresponde al tratamiento de la enfermedad que queremos combatir, es decir, que la dosis que nosotros inyectamos, no es en realidad la que va ir a actuar, sólo una pequeña parte de ella es la que corresponderá y, por consiguiente, la que actuará ; de allí que muy frecuentemente se fracase con las inyecciones de suero en pequeñas dosis que generalmente se hace, puesto que teniendo en cuenta lo escrito más arriba, esta dosis queda reducida a un mínimo de la que no es posible esperar ningún efecto terapéutico ; en cambio, empléese el suero a grandes dosis, a dosis masivas y por vía endovenosa y repítase la inyección a las 12, 24 o 48 horas, o mejor

dicho, según el estado del paciente lo indique, y en general se verá ceder la enfermedad.

No queremos decir con ésto que la medicación sea infalible, que nunca se tenga un fracaso en su empleo, pero es que hay que tener en cuenta que la curación no depende solamente del remedio, sino también de la idiocincrasia especial de cada enfermo.

Las aplicaciones terapéuticas que se le dan son muchas, y como es natural se relacionan con todas aquellas enfermedades en que se encuentre de por medio el estreptococo. Ha sido aplicado por Menzen (1903-1904) en la tuberculosis, basándose en que el estreptococo contribuye a la extensión de las lesiones iniciales en esta enfermedad, y según parece los resultados han sido muy satisfactorios. Con la misma suerte ha sido empleado también en el reumatismo. Pero indiscutiblemente a donde presta mayores servicios es en la terapéutica de la erisipela.

En esta enfermedad, como en tantas otras, antes del advenimiento del suero, la terapéutica era sumamente pobre y de muy dudosos resultados prácticos. Achalme refiriéndose a ésto dice: «El gran número de medicamentos usados para el tratamiento de la erisipela, demuestra claramente que no existe ningún medicamento específico para ella».

En un principio se usaba el tratamiento antiflogístico, como ser las cataplasmas, cocimiento de sauco, de lino, etc.; se hacían también grandes sangrías para descongestionar la placa erisipelatosa; se empleó también la medicación revulsiva por los cáusticos, hierro al rojo, etc.; más tarde se emplearon los antisépticos administrados al interior. También se empleó, después del descubrimiento del estreptococo, un gran número de tópicos como la tinctura de iodo, el nitrato de plata, el agua fenicada al 1 por 50, etc.; pero en general con pocos resultados prácticos. Hasta antes del advenimiento del suero con resultados satisfactorios se usaba en la Casa de Aislamiento el tratamiento que sigue:

Se hacían en la placa erisipelatosa pinceladas con fenol alcanforado y se repetía esta operación dos o tres veces por día. Un purgante previo y dieta láctea. Además de eso, todo el tratamiento sintomático.

En un principio la aplicación de suero en inyecciones endovenosas no dieron el resultado que se esperaba. La dosis a que se empleaba el medicamento era de 20 c.c.; más tarde se elevó esta dosis a 40 c.c. por inyección, repitiéndola cada 24 y 48 horas, y hoy el tratamiento seguido y la manera de aplicar el suero es en dosis de 100 c.c. por inyección, naturalmente endovenosa y repetirla

siempre que sea necesaria a las 24 o 48 horas. Con este tratamiento, como ya hemos dicho al principio de este capítulo, se consiguen grandes resultados.

Nuestras conclusiones a este respecto son :

- 1° Que siempre debe usarse en estos casos como base de medicación el suero.
- 2° Que las inyecciones deben ser de grandes dosis, es decir, de dosis masivas (tratamiento de Penna).
- 3° Que la vía a elección debe ser la endovenosa.
- 4° Que no debe temerse el repetir la inyección cada vez que lo indique el estado del paciente.

## Bicianuro de mercurio

Es una de las sales que actúa más rápidamente y a la cual se le da hoy en día la preferencia en el tratamiento de la sífilis.

La dosis que aplicábamos era : para hombres 0,02 centigramos por  $\text{cm}_3$ . de vehículo y para mujeres la mitad de esta dosis.

Se da una inyección día por medio hasta el número de diez o doce y se hace descansar luego al enfermo durante 8 días, suministrando en este tiempo un poco de yoduro de potasio, para comenzar de nuevo.

En esta forma y teniendo el cuidado debido no hemos visto ningún accidente.

La acción del mercurio es más rápida y eficaz, la dosificación es más prolija y, por lo tanto, los efectos son mejores, sobre todo en las sífilis viscerales, es el tratamiento que más éxitos tiene.

Formula :

Bicianuro de Hg.....	0,20 centíg.
Agua destilada.....	10 grs.
(Esterilizado — Para 10 inyecciones)	

PRODUCTOS QUIMICOS — Las sales solubles de mercurio en la sífilis son de suma importancia. Audry dice : « Todo el mundo comprende el interés que existe de multiplicar los modos de administración del mercurio ».

Bicloruro de mercurio.....	(Bacelli)
Bicloruro de Hg.....	1 gr.
Cloruro de sodio.....	8 grs.
Agua destilada.....	1000 grs.
(Esterilizado)	

Se inyecta 1 cm<sub>3</sub>. de esta solución y se llega progresivamente a 10 cm<sub>3</sub>. Hay ampollas en el comercio las de Clin entre ellas.

*Mercurio coloidal eléctrico—Electromercuriol o mercuriosol* — El empleo de los metaeles al estado coloidal se generalizó mucho en terapéutica, aun-

que no se ha mantenido ese entusiasmo es conveniente citar al electromercuriol.

Ha sido inyectado en las dosis de 3 a 10 cm<sub>3</sub> en las venas cada 2 o 3 días. Antes hay que isotonizarlo.

Indicaciones : Al lado de una acción bastante notable en la sífilis ha sido propuesto para incitar las reacciones fagocitarias en las flogosis, estimular la hematopoesis y se le han atribuído propiedades antitóxicas y antiinfecciosas.

*Enesol—Salicyl-arsinato de mercurio* — Es un compuesto muy recomendable. Fué introducido en terapéutica por Coignet en 1904.

Tiene la ventaja de actuar al mismo tiempo como un arsenical, reforzando las cualidades anti-sifilíticas del mercurio.

Primero se empleó únicamente por la vía intramuscular, pero después de los trabajos de Thorel y Agamennone fué empleado por la endovenosa.

El doctor Meyer, de Berlin, en un trabajo publicado sobre « Tratamiento endovenoso de la sífilis por las preparaciones mercuriales », cita con ventajas este medicamento. Sobre el enesol existen otros trabajos, de los cuales podemos citar, los de : Barré, de Paris, y Döllken, de Leipzig, sobre el tratamiento del tabes.

B. A. Lountz de Moscou, Lhurnoff, Sabourand, Duc y otros.

El enesol se acumula poco en el organismo.

Para administrarlo hay que tener en cuenta que se encuentra en el comercio en ampollas de 2 cm<sub>3</sub>., conteniendo una solución de enesol dosada a 3 cgs. por cm<sub>3</sub>., esto es, 6 centigramos de sal por ampolla. Ahora bien, hay que inyectar en las venas : 0,06 centigramos diarios, es decir, 1 ampolla (en los accidentes graves puede llegarse hasta 0,20 a 0,30). De esta manera se debe llegar a 1 gr. 50, es decir, 23 inyecciones endovenosas más o menos. Luego descansar de 8 a 10 días para volver a comenzar.

El enesol se elimina por la orina, por la saliva y por las vías respiratorias.

*Benzoato de mercurio* — También se ha empleado esta sal por la vía endovenos. Las inyecciones deben ser diarias.

Existen diversas fórmulas, por ejemplo, la de Bretonnean :

Benzoato de mercurio.....	0,40 grs.
Benzoato neutro de amoniaco..	2,0 grs.
Agua destilada.....	40 grs.

En el comercio existen ampollas de benzoato de mercurio de 2 cm<sub>3</sub>.

Buscando la toxicidad de esta sal, Desmouliere y Flurin en los «Annales des maladies veneriennes», junio de 1911, dicen lo siguiente « 1º El benzoato de mercurio es nítidamente menos tóxico que el bicloruro; 2º el benzoato cualquiera que sea el medio de su solución no precipita las materias albuminoideas del plasma sanguíneo; 3º el benzoato de mercurio solubilizado por medio del cloruro de sodio es menos tóxico que solubilizado por medio del benzoato de amonio ». De manera que tendríamos esta nueva fórmula :

Benzoato de mercurio.....	0,40 grs.
Cloruro de soda.....	C. S.
Agua destilada.....	40 grs.

(Esterilícese)

*Biyoduro de mercurio* — Es muy mal soportado por el estómago. Muy doloroso por vía hipodérmica; de aquí que la vía intravenosa sea, hoy por hoy, la preferida.

Las inyecciones pueden ser diarias de 1 cm<sub>3</sub>. de la solución siguiente :

Yoduro de mercurio ... ..	0,40 grs.
Yoduro de sodio ... ..	0,80 grs.
Cloruro de sodio ... ..	0,30 grs.
Agua destilada ... ..	30 grs.

(Esterilizado)

Existe en el comercio en ampollas de 1 cm<sup>3</sup>.

Pueden darse hasta 30 inyecciones seguidas y luego descansar 15 días.

## Arsenicales

Hace muy poco tiempo que el arsénico endovenoso ha tomado un lugar preponderante en el tratamiento de la sífilis. En algunas otras enfermedades parasitarias se ha usado últimamente con resultados muy satisfactorios, como ser el paludismo, en la actinomicosis, enfermedad del sueño, tuberculosis, pelagra, etc., y hasta como tónicos en las anemias y estados débiles.

Ya en la época galo-romana los sulfuros de arsénico eran empleados para curar la úlcera de «mala natura»; el rejalgar (sulfuro rojo de arsénico) fué el más empleado, aunque también se empleó mucho el orpimente (sulfuro amarillo).

Laufrane, célebre médico de la edad moderna, empleaba una mixtura de sulfuro de arsénico y con ella curaba las úlceras del glande (muy probablemente tales úlceras serían específicas).

El arsénico entraba en la composición de las tisanas de Vigarous, de Feltz y de Vinaches.

También se había notado que algunas fuentes termales curaban cierta clase de dermatosis, y es en 1850 que Walchner constata la composición arsenical de las aguas de Wusbaden, tan recomendadas por los antiguos a los sífilíticos.

En el siglo XIX fué el arsénico empleado sistemáticamente en la curación de la sífilis.

Todos los grandes maestros, entre ellos Biett, Donovan, Ferrari, Mauriac, Ricord, Adams, Buchner, Hoffmann, Norcheschi, emplearon sales inorgánicas de arsénico.

Es Gautier que da el primer paso hacia el empleo de las sales orgánicas del arsénico, marcando así el rumbo que ha conducido a esta medicación al estado floreciente en que hoy la encontramos.

Es a la eficacia de estos derivados orgánicos arsenicales en las enfermedades de las tripanosomas y de los espirilos que condujo a la aplicación de estos remedios contra el espirilo de la sífilis.

Desde hace diez años el estudio de la sífilis ha hecho progresos notables; todos los esfuerzos quimioterapéuticos se han dirigido a aniquilar el agente causal de la sífilis sin determinar efectos tóxicos para la célula orgánica. Ahora bien: ¿cuál es de

todos estos compuestos el que ha vencido al fin ?  
Nosotros creemos que es el 914.

¿Y qué vía de introducción es la elegida ?

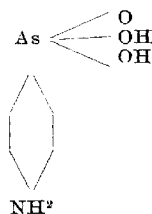
Aquí es indudable que la vía endovenosa.

Vamos pues a hacer una ligera reseña de los arsenicales orgánicos que se han empleado por la vía endovenosa.

Muchos de los datos que vamos a anotar son sacados de la tesis del doctor Angel Willacian (Buenos Aires, 1913).

*Anilarsinato de soda o atoxil* — Bechamp de Montpellier en 1863 descubrió la sal monosódica del ácido paramido fenilarsínico (o ácido arsanílico), que fué introducido en terapéutica por el doctor Blumenthal.

El atoxil, cuya fórmula química es :



está hoy abandonado, pero tiene importancia por ser este cuerpo del cual partieron todos los quimio-

terapeutos, buscando exaltar la acción espirilicida y disminuir su toxicidad.

Es así como Mouneyrat consigue la síntesis química de la hectina y del hetargurio y Ehrlich del dioxidiamidoarsenobenzol. No son pues estos descubrimientos productos del azar, sino el resultado de largas y pacientes investigaciones.

Fué Thomas, médico inglés, quien usó el atoxil por vez primera en la enfermedad del sueño.

Breinl, Blumenthal y Lassar demostraron que el cuerpo en cuestión tenía una marcada acción sobre los tripanosomas. Más tarde diversos investigadores alemanes y franceses (Uhbenhuth, Salmon) basándose sobre las analogías de los tripanosomas y treponemas emplearon con éxito el atoxil en la sífilis.

El atoxil hubiera quedado como el remedio de la sífilis si no hubiera presentado inconvenientes tóxicos (nefritis, trastornos gastrointestinales) y una acción singularmente electiva sobre los nervios ópticos y vestibular.

En efecto, voces autorizadas como Koch, Pehr, Broden y Lassar no tardaron en advertir, aunque reconociendo los buenos efectos del remedio, los trastornos de la visión que trae su uso.

El primero de estos doctores hace mención de

22 casos de ceguera en negros africanos afectados de la enfermedad del sueño y tratados con el atoxil.

Los análisis químicos demuestran que la mayor parte del atoxil empleado circula por el torrente sanguíneo y sin descomponerse es eliminado; pero pequeñas partes de arsénico orgánico se separan de la molécula atoxil y transformado o no, forma con las células a las cuales se combina productos de toxicidad mucho mayor.

Los problemas nuevos que se presentaron fueron resueltos de una manera experimental y se comprobó:

1º Su acción in vitro sobre los treponemas con ayuda del ultramicroscopio.

2º In vivo, sobre monos y conejos infectados con virus sífilítico humano.

Quedaron en pie 3 puntos para resolver, a saber:

1º ¿Cuáles son, en el atoxil, los grupos atómicos que comunican a este cuerpo su acción antisifilítica?

2º ¿Estos grupos son únicos o bien se podrían encontrar cuerpos arsenicales nuevos, por síntesis, dotados de un mayor poder antisifilítico?

3º Estando en posesión de una molécula arsenical orgánica que posea un máximum de actividad,

¿cómo desintoxicarla sin hacerle perder su especificidad para el virus sifilítico ?

Tal es en resumen, las cuestiones que se planteaban y para cuya solución se necesitaron estudios de alta química.

Son los trabajos de Ehrlich y Mouneyrat que por caminos distintos obtuvieron cuerpos que como el salvarsán y la hecina realizan, hoy por hoy, el desideratum.

Mouneyrat fué quien comprobó lo siguiente : La presencia del arsénico en una molécula arsenical orgánica, no es suficiente para imprimir a esta molécula una acción curativa en la enfermedad del sueño, la sífilis y las espirilosis en general, se necesita para que una tal molécula sea dotada de propiedades tripanosomicidas y espirilicidas que ella contenga un núcleo aromático (y uno solo) directamente relacionado al átomo arsénico, es decir, que el átomo arsénico y el núcleo aromático cambien recíprocamente una valencia.

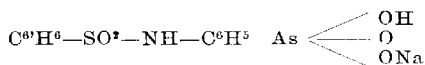
De hecho resultaban eliminados los cacodilatos y metie-arsinatos y en efecto la experiencia nos demuestra que su acción antisifilítica es muy débil.

Mouneyrat, crea de este modo, toda una serie de cuerpos nuevos, extremadamente activos para el treponema y poco nocivos para nuestras células.

El los designa con el nombre de hectinas y a sus sales mercuriales con el de hectargirios.

Muchas de estas experiencias que se hacían, como he dicho, en monos y conejos, se empezaron haciendo por inyecciones subcutáneas, pero poco a poco los experimentadores en animales notaron que las inyecciones intravenosas eran mucho más activas sin presentar las complicaciones de abscesos, etc., que se observaban de la otra manera. Se fué perdiendo el temor que se tenía a esta vía de introducción. El fantasma de la embolia no se producía cuando la técnica de la inyección era la conveniente. Sin embargo, con el hombre no se hacían inyecciones intravenosas de arsenicales.

*Hectina y hectargirios* — El más simple de los nuevos productos arsenicales que se consiguieron y cuyas aplicaciones médicas, han sido mejor estudiadas y que tienen en Hallopeau tan ardiente defensor, es la hectina o benzosulfoneparamino fenilarsinato de soda, cuya fórmula es :



Consiguiendo así, como él dice, «desintoxicar las moléculas treponemicidas de los ácidos arsénicos aromáticos».

Acabamos de decir como Mouneyrat, partiendo de un cuerpo muy tóxico como es el atoixil, ha conseguido dejar la parte necesaria en el atoxil para no utilizar sino sus virtudes dando a la terapéutica la hectina.

Ya que hemos hablado de toxicidad, he aquí como sintetiza sus estudios en este sentido, dando a conocer también la cantidad en arsénico por 100, de diversos arsenicales (esta toxicidad es contada de 1 a 8 días después de la inyección).

Hectina (Benzosulfoneparamidofenilarsinato de soda) :

Peso molecular ... ..	380	}	0,14
Cantidad en arsénico .....	46 %		

Toxicidad media para 1 kilo de cobayo contado de 1 a 8 días después de la inyección subcutánea.

Arsenito de soda :

Peso molecular ... ..	160	}	0,013
Cantidad en arsénico .....	46 %		

Arseniato de soda :

Peso molecular ... ..	185	}	0,013
Cantidad en arsénico .....	40 %		

Cacodilato de sodio :

Peso molecular ... ..	160	}	0,25
Cantidad en arsénico .....	46 %		

Metilarsinato de soda o arrehenal :

Peso molecular ... ..	160	}	0,20
Cantidad en arsénico .....	40 %		

Paraminofenilarsinato de sodio (atoxil) :

Peso molecular ... ..	239	}	0,07
Cantidad en arsénico .....	31 %		

Dioxidiamidoarseno benzol (606) :

Peso molecular ... ..	366	}	0,08
Cantidad en arsénico .....	40 %		

Vemos en el cuadro que precede que el arseniato y el cacodilato de soda tienen la misma cantidad de arsénico (46 %), y sin embargo, su toxicidad es muy diferente; en efecto, para matar 1 kilo de cobayo es suficiente 0,013 de arseniato de soda, mientras que con el cacodilato se necesitan 20 veces más, es decir, unos 0,25. De lo expuesto

se desprende una ley que es muy importante en quimioterapia, a saber : en los cuerpos arsenicales, no hay relación entre la toxicidad, la acción terapéutica y su valor en arsénico.

Este cuadro nos demuestra también que los arseniatos son eminentemente más tóxicos que los nuevos derivados orgánicos arsenicales.

Con los compuestos minerales la acción antiparasitaria se logra recién, con dosis elevadas, paratóxicos y donde el peligro es evidente.

La hectina ha sido administrada al hombre en inyecciones hipodérmicas y por vía bucal con una tolerancia perfecta.

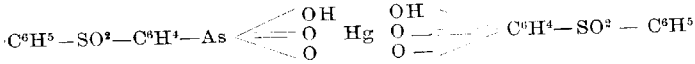
Dosis máximas de 0,60 de hectina se han inyectado sin aparecer el menor signo de intolerancia. No obstante, en los viejos arterioesclerosos cardiopatas o tuberculosos expuestos a hemóptesis, débese ser prudente, pues la hectina, lo mismo que todos los arsenicales, es un vasodilatador y por consiguiente, se exponen a accidentes desagradables.

Se han citado trastornos de la vista y del oído, pero Hallopeau no les da mayor importancia.

La hectina empezó por administrarse por vía bucal, luego se dió en inyecciones subcutáneas, pero como provocara dolores muy agudos y ulceraciones de la piel, empezó a inyectarse dentro de los músculos.

Hectargirio : Benzosulfoneparaminofenilarsinato de mercurio (medicación arsénico-mercurial).

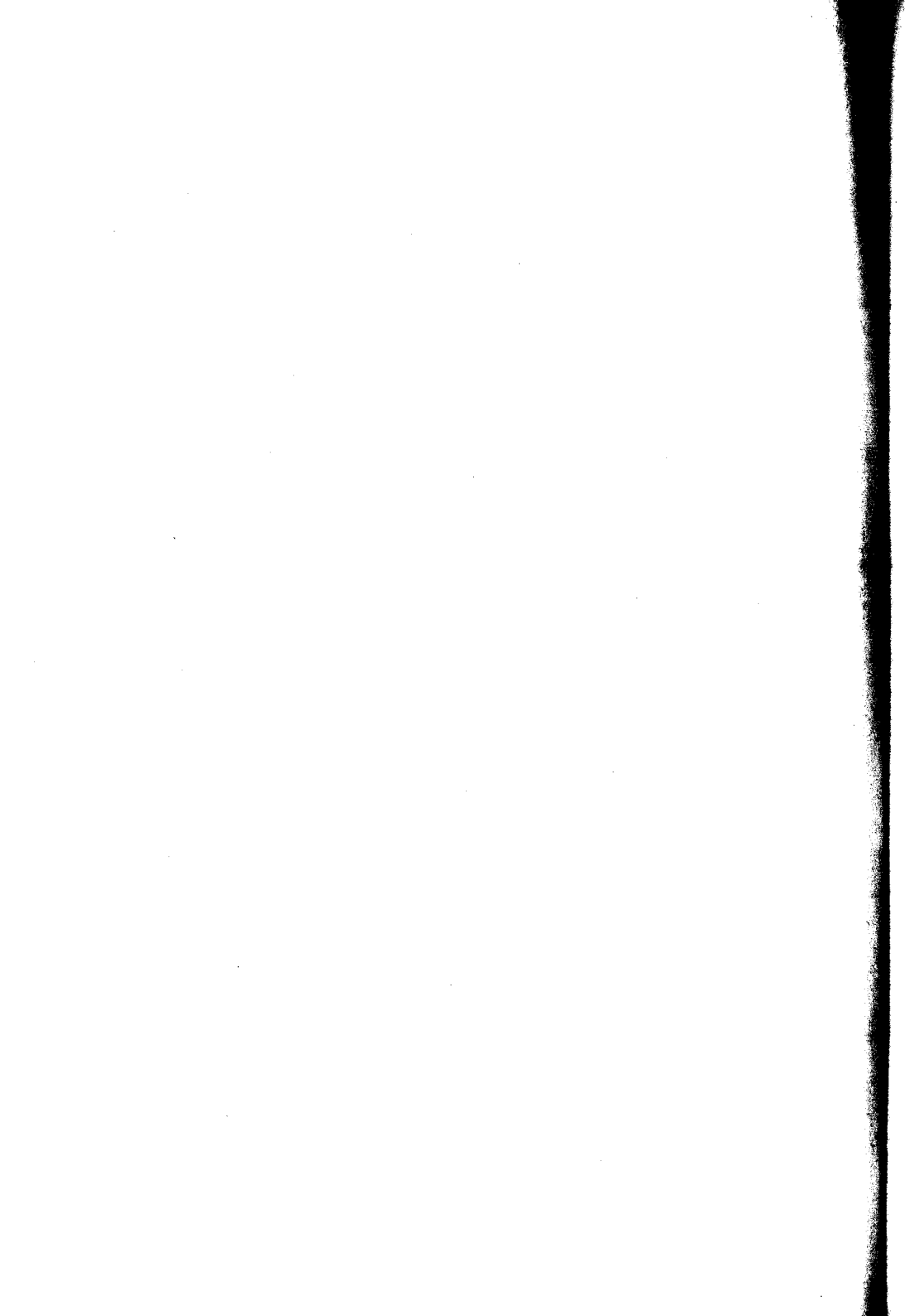
El hectargirio tiene por fórmula :



Cuerpo que se da en inyecciones intramusculares diarias y cuya cantidad para una dosis responde a la fórmula :

Hectina ... ..	0,10
Oxicianuro de Hg ... ..	0,01
Agua destilada ... ..	2 ct <sup>3</sup> .

También la hectina y el hectargirio se usan por vía endovenosa. No sobrepasando jamás la dosis de 0,10 centigramos empleados frecuentemente en la enfermedad del sueño.



Siguiendo los modos de ver del doctor Angel Villaciau, extractamos algunas nociones que son necesarias conocer en el tratamiento endovenoso de los arsenicales, tal cual se acostumbran a usar en el día de hoy.

Ya hemos repetido en diversas ocasiones, que no ha sido la experiencia de substancias fortuitamente preparadas las que a Ehrlich han dirigido en sus estudios. Hasta nuestros días la farmacología indicaba únicamente el poder tóxico de tal o cual remedio, pero era éste un tratamiento empírico que dejaba en la más completa obscuridad respecto del punto principal. ¿Por qué los remedios pueden curar una enfermedad y no otra ?

La quimioterapia es una terapéutica realmente experimental, estudia cuidadosamente los procesos de la curación desde el punto de vista biológico, sobre enfermedades experimentalmente creadas.

Hay una ley química que dice : los cuerpos que obran unos sobre otros necesitan entrar en solución (*corpora non agunt nisi soluta*), ley que hay que traducir en quimioterapia diciendo : « que los cuerpos para actuar necesitan fijarse » (*corpora non agunt nisi fiscata*).

Ehrlich dice que la lectura de un trabajo de Hembel sobre la intoxicación saturnina, le sugirió la idea de que el modo de repartirse un medicamento en el organismo no estaría distribuída al azar, sino sujeta a leyes bio-químicas desconocidas, pero de capital importancia para la formación racional de la terapéutica.

La preocupación del farmacologista debía ser buscar con cuidado las relaciones existentes entre la constitución de un cuerpo químico y su acción medicamentosa.

Ehrlich designa bajo el nombre de *parásito-trópicas* las substancias que introducidas en el organismo se fijan sobre los parásitos ; ahora bien, estos cuerpos que sirven para destruir los parásitos, son al propio tiempo venenos, es decir, también se fijan en las células vivientes del organismo portador del parásito, vale decir, son *órgano-trópicas*. Lógico era pues, pensar que sólo había que emplear como remedios aquellas substancias en que la parasitropía era más activa que la organotropía.

La tripanosomiasis fué la enfermedad elegida para las experiencias.

Ehrlich colocó todos los medicamentos que tienen acción reconocida sobre la enfermedad en tres grupos, a saber :

1º El grupo de los arsenicales y por orden histórico ; ácido arsenioso o atoxil, ácido fenilarsínico, arsacetina, arseno fenilglicina y dioxidiamidoarsenobenzol.

2º Grupo : Algunas sustancias colorantes nitrogenadas : el tripan rojo, obtenido por Weimberg y estudiado por Shiga ; el azul tripan y el violeta tripan estudiados por Mesnil.

3º Grupo : Varias sustancias colorantes básicas del grupo del trifenil metano : el violeta de metilo, piramina, parafuschina y otros, estudiados por Benda.

De los estudios experimentales hechos por Ehrlich en el tratamiento de las enfermedades a tripanosomas ha deducido : que existen en el plasma de los parásitos ciertos grupos que poseen la propiedad de fijar los agentes medicamentosos químicos haciendo de quimioceptores. Aplicando lo observado, al arsénico, ve que los arsenicales son recogidos por un arsenoceptor que tiene para este cuerpo y

en particular para el arsénico trivalente una afinidad específica que permite fijarlo.

Gautier cree, que para que un cuerpo químico sea activo, es preciso que él posea frente a ciertas agrupaciones del protoplasma viviente una relación estrecha de constitución y de orden geométrico estereoquímico.

La transición hacia la curación de las espirosis es lógica y sencilla. Ehrlich aportaba de este modo la experiencia de varios años de estudios en tripanosoma a los treponemos. De la misma manera que Behring obtiene mucho más fácilmente el suero antidiiftérico después de la preparación del antitetánico.

Ehrlich estudió primero la acción del atoxil sobre los tripanosomas, pero habiendo comprobado su acción nula « in vitro », abandona sus investigaciones en ese sentido.

Cuando en el año 1915, supo el resultado positivo obtenido por los autores ingleses, trató de obtener nuevos preparados y de estudiarlos sucesivamente bajo el triple punto de vista biológico, farmacológico y terapéutico.

En un principio no se podían fundar mayores esperanzas de obtener productos derivados del atoxil, puesto que se admitía la constitución de este

cuerpo como una anilida metarsénica casi indiferente a los reactivos químicos.

Ehrlich y Bertheim demostraron que la composición del atoxil era distinta a la admitida desde su descubrimiento por Bechamp y que en realidad era la sal monosódica del ácido paraminofenilar-sínico, combinación estable y capaz de extraordinarias reacciones.

Con este importante descubrimiento se daba un gran paso y se estaba en el derecho de abandonar la experimentación empírica para entrar en el dominio de la síntesis química sabiamente dirigida a un fin determinado.

Este fué el camino seguido por el sabio alemán, quien reconoce que el punto de partida fué la acción insegura del atoxil en la tripanosomiasis, pero que pide que se reconozca que el 606 no es un compuesto próximo al atoxil y que es una substancia que presenta sobre aquel reales ventajas.

No pretendemos en el presente párrafo ocuparnos «in extenso» del 606 y de sus propiedades; para tal estudio miles de publicaciones podrán darnos datos exactos; pero habiendo sido el salvarsán uno de los medicamentos que más han vulgarizado la vía endovenosa, expondremos las conclusiones a que se ha llegado actualmente sobre este tan maravilloso remedio.

El estudio químico, farmacológico y clínico del salvarsán nos demuestra, como bien dice el doctor Villacián en su tesis ya varias veces citada, la superioridad del producto de Ehrlich-Hata sobre todos los demás, sin exceptuar al mercurio.

El profesor Neisser dice :

« Es imposible dudar de la benéfica acción del 606 en los procesos sífilíticos. Desde este punto de vista sobrepasa todos los más brillantes que se han podido observar con los tratamientos mercuriales y yodurados

La salvarsanoterapia no representa un tratamiento de excepción que conviene solamente a los casos graves o rebeldes al mercurio. Es por el contrario el medicamento de elección, y en interés del enfermo debe ser aplicado en todos los períodos y todas las formas de la infección, siempre que no exijamos del medicamento milagros imposibles ».

Con los progresos experimentales de la sífilis pasa lo mismo que con muchas otras enfermedades infecciosas que podemos diagnosticarlas en sus distintos períodos (investigación de los treponemas y sero-diagnóstico) y establecer sobre todo una terapéutica exacta y experimental.

La rapidez incomparable de la curación de los accidentes contagiosos de la sífilis es tal, que con la generalización de los arsenicales amidobenzóli-

cos, la sífilis disminuirá de un modo notable. Lo mismo que en las enfermedades infecciosas toda perfección de la terapéutica individual es de tanta importancia para los sanos como para los enfermos, porque la propagación de la enfermedad tiene forzosamente que disminuir.

La placa mucosa, esa pequeña erosión indolora muchas veces, sabemos que es el gran agente transmisor de la sífilis. Es tanto más peligrosa cuanto que no provoca la menor reacción.

Coloquemos esa pequeña erosión en una vagina prostituída y tendremos numerosas víctimas; ahora bien, esta placa que cura en 2 o 3 días con el 6o6 necesita veinte por lo menos para ceder al mercurio.

Pero hay más, todavía: esa misma placa mucosa tratada con el mercurio recidiva en muchas ocasiones, repitiéndose entonces los períodos contagiosos.

La prostituta tratada varias veces con el 6o6 sería (salvo en casos raros) indefinidamente estéril. Gran mérito desde el punto de vista profiláctico y gran victorai en el combate de la sífilis considerada como plaga social.

La superioridad de la acción del 6o6 se deduce de las observaciones anteriormente bosquejadas respecto a la formación de anticuerpos. Hasta la fe-

cha no se había logrado con ningún medicamento incluso el mercurio, demostrar la existencia de sustancias protectoras, ni curativas (Ehrlich).

Además, por analogía con las enfermedades infecciosas, se sabe, que los anticuerpos sólo se forman bajo la acción de los productos muy enérgicos, es decir, que para que este fenómeno biológico se reproduzca, es necesario que sean disueltos en la unidad de tiempo, muchos más treponemas que con las otras medicaciones.

El 606 posee además la ventaja de que con el auxilio de las agrupaciones químicas que en él existen, especialmente del radical orto-amido, puede fijarse especialmente en distintas enfermedades infecciosas.

Strong, de Manila, ha publicado los grandes éxitos obtenidos en la franbuesa humana.

Marinesco y Broden han hecho notar, respectivamente, que una pequeña dosis del producto determina la desaparición de los parásitos en la espirilosis de las gallinas y en otras tripanosomiasis. Iversen y Nocht lo han experimentado en el paludismo, y nosotros hemos tenido oportunidad de seguir palúdicos tratados en esta forma y con gran éxito.

Hallet habla de la curación de dos casos de viruela.

En una palabra, el tratamiento por el 606 di-

rigido al principio sobre la sífilis, actúa enérgicamente sobre algunas otras enfermedades.

Por otra parte, creemos que este remedio, con su máxima parasitotropía y sobre todo con su escasa organotropía, es difícil que pueda ser superado por otra preparación.

Hay que tener en cuenta, además, que el tratamiento por el salvarsán no se reduce a una fórmula automática e invariable que puede ser aplicado a todo el mundo.

Cada caso debe ser analizado, interrogado y examinado detenidamente, y recién entonces, tratado, siguiendo las reglas de una técnica minuciosa.

Ya sabemos que con la perfección de la técnica en las inyecciones endovenosas de salvarsán se ha logrado hacer insignificantes y hasta suprimir los fenómenos reaccionales que hasta hace poco se atribuían a la toxicidad del arsenobenzol: fiebre, chuchos, vómitos, diarreas, etc., que lejos estamos de aquellas primeras inyecciones en que con un aparato inyector del suero con bomba de aire, se introducían después de una serie larga de manipuleos 500 y hasta 700 gramos de solución.

Se ha visto que las impurezas del agua aún hervida, son peligrosas y causantes de muchas complicaciones; de aquí que se diluya hoy el 606 en

solución concentrada en una pequeña cantidad de agua (técnica de Ravant).

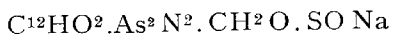
La experimentación ha demostrado, además, que es necesario emplear siempre agua destilada pura privada de sales minerales solubles y de todo producto orgánico (proteínas bacterianas). Se ha demostrado que estas impurezas son las causas, no solamente de reacciones inmediatas, sino también de otras alejadas que se creían bajo la dependencia del salvarsán: cefaleas, accesos convulsivos, edema cerebral, encefalitis hemorrágica, zona, etc.

## Neosalvarsán o 914

Este nuevo derivado del 606, se obtiene tratando el dioxidiamidoarsenobenzol por el formaldehidasulfoxilato de sodio.

El 914 ha simplificado aún más la técnica de la solución, puesto que se disuelve fácilmente en el agua, dando una solución neutra no necesitando, pues, como el 606, de la solución de potasa para que le quite la acidez. Es mejor tolerado por el organismo, pudiendo ser administrado en dosis más elevadas y su acción terapéutica es por lo menos la misma.

El neosalvarsán contiene como producto activo al dioxidiamidoarsenobenzol monometileno sulfoxilato de soda.



Es un polvo amarillo, de olor suigeneros, que se disuelve fácilmente en agua, dando soluciones neutras.

La molécula del nuevo producto es más pesada que la del salvarsán ; he aquí la equivalencia :

0.15	=	0.10
0.60	=	0.40
1.50	=	1.00

Las soluciones de neosalvarsán deben ser hechas con agua recién destilada, esterilizada y fría, es decir, a la temperatura ambiente. Debe ser empleada en seguida de su preparación, pues ella es menos estable aún que la de salvarsán.

La proporción debe ser la siguiente :

0.30 centigramos de salvarsán deben disolverse en 20 c.c.<sub>3</sub> de agua.

La temperatura de la solución no debe pasar de 20 a 22°C.

No se debe calentar jamás una solución de 914. Conviene filtrarlo antes de inyectarlo.

El material para la preparación de la solución es exactamente el mismo. Diré desde ya, que en la práctica hospitalaria hemos comprobado muy poca diferencia terapéutica entre el 606 y el 914. La ventaja en el empleo de este último remedio consiste en que suprime la soda y hace la técnica de su preparación más simple.

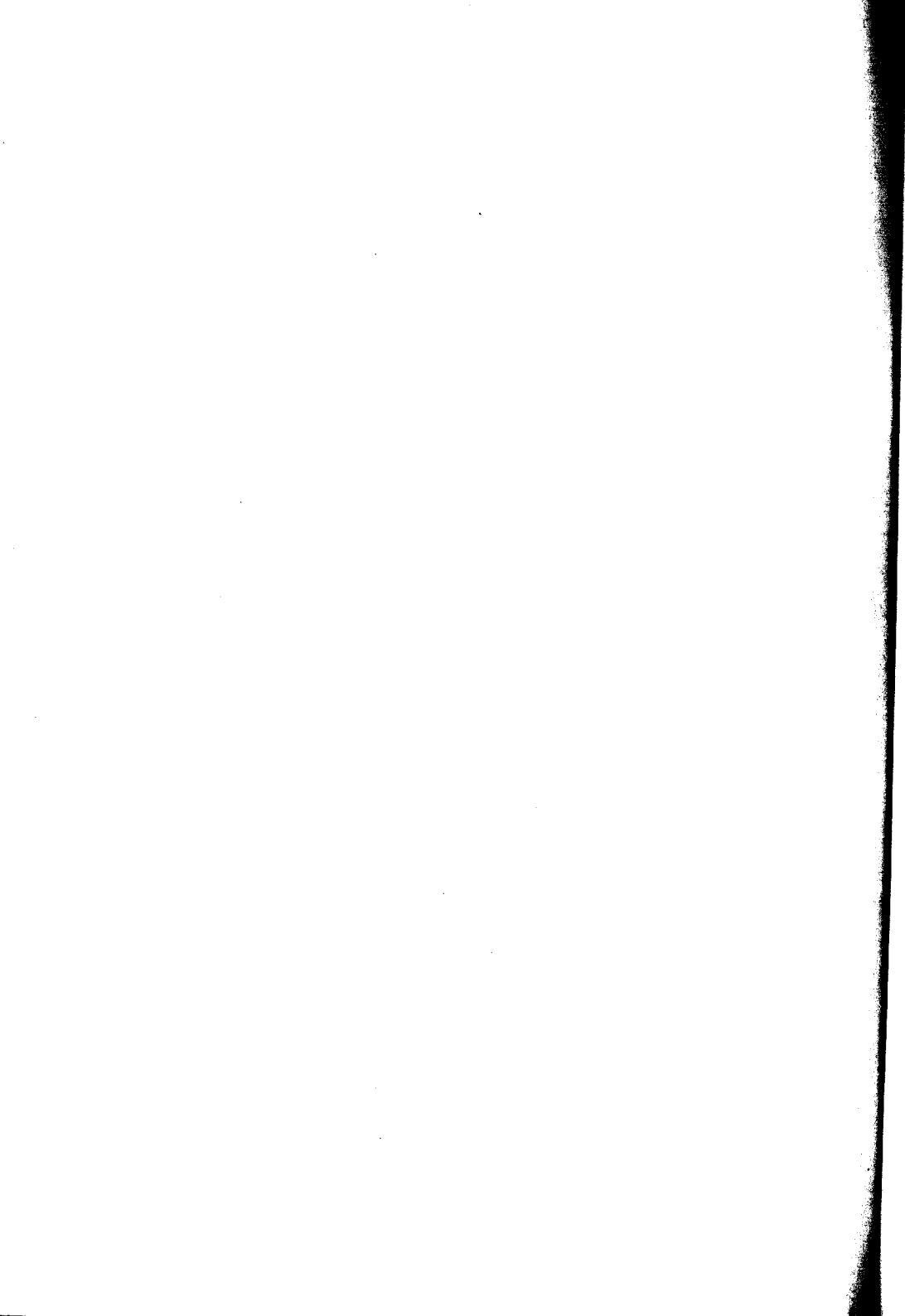
## Luargol

Ultimamente el conocido químico francés A. Billon, de la casa Poulenc Frères, ha dado al comercio un preparado análogo al 914, que ha sido denominado « Luargol » o producto « 102 ».

Este producto ha sido ensayado por nosotros por primera vez en Buenos Aires.

Se trata de un derivado estibiado argéntico del 606. Según sus autores tiene mayor acción parasiticida y la misma toxicidad que el 914.

Pero en cambio, tiene el inconveniente de que debe disolverse en una solución alcalina que ya viene preparada por la casa.



## Acción del mercurio en la sangre y manera de actuar en la sífilis

Según Voit, citado por Grasset, en su conocida *Terapéutica General*, los productos mercuriales en la sangre se ponen en contacto con la albúmina de aquella y en presencia del cloruro de sodio, forma un cloralbuminato soluble en el que el mercurio está en combinación con el oxígeno, albuminato de peróxido de mercurio (Mialke, Voit, Elsner). Según Mergel, este cloralbuminato de mercurio no circula en el organismo, es reducido en la sangre, por la hemoglobina, en mercurio metálico muy dividido, cuyos vapores se diseminan en el organismo para ejercer allí su acción específica.

Es por lo tanto el mercurio en substancia el que obrará en la sífilis.

Demonlières, en el *Journal des Praticiens*, página 757 (1911), sostiene que las sales de mercurio introducidas en el organismo se transforman

en bicloruro de mercurio por una parte y por otra en albuminato de mercurio insoluble.

El precipitado de albuminato de mercurio inmoviliza el metal, el cual, sólo podrá obrar después de su redisolución. Esta redisolución puede tener lugar por dos medios, ya sea por la albúmina en exceso, ya por el cloruro de sodio. El segundo proceso desempeña el papel más importante.

El mercurio obra en la sífilis por su poder parasiticida, dice Roger. Y en efecto, la acción parasiticida del mercurio es utilizada y demostrada de hace muchos años.

Manquat recuerda, a ese respecto, el hecho de que los mercuriales se han empleado siempre como conservadores de las piezas anatómicas, aunque su acción sea más eficaz contra los animales inferiores (ácaros, entozoarios y sus huevos).

Roch, desde 1881, propuso el empleo del sublimado como antiséptico.

Por lo tanto, hemos de admitir que el mercurio es, ante todo, un antiséptico indiferente contra el bacilo virgula Eberth, estreptococo, etc. Se opone al desarrollo de los microbios; la destrucción de éstos es más difícil y más aún la de los esporos.

Pero aquí se trata de una acción común sobre todos los microbios, mientras que su acción sobre la sífilis es específica.

Para poder explicar esta acción es necesario, ante todo, desechar las antiguas teorías: alterante, antiplásticas, fundentes, tóxicas, etc.

Voit, que como ya hemos dicho, ha estudiado la acción del mercurio sobre la albúmina de la sangre, emite la hipótesis de que el veneno sifilítico es una substancia albuminosa y que el mercurio la destruye al combinarse con ella; hipótesis que no ha sido confirmada aún.

Se admite, generalmente, una acción sobre el agente patógeno de la sífilis. Pero, en seguida se entra a discutir para saber si esta acción es directa o si se ejerce indirectamente por intermedio del organismo.

Si se pide a los hechos clínicos, dice Manquat, una indicación sobre esto, parece ser que la participación del organismo contra el germen patógeno de la sífilis, no es despreciable. No es raro, en efecto, observar que sobrevengan accidentes sifilíticos durante el curso de un tratamiento considerado como preventivo o bien persistir a pesar de una mercurialización intensiva. Se observa que esta última eventualidad sobreviene sobre todo en los individuos deprimidos o aminorados por el tratamiento mercurial. El mercurio pues, no lo es todo; se ha de tener en cuenta también la resistencia del

organismo; lo que permite afirmar que este último no es indifrente en el proceso de curación.

El agente específico, como dice Grasset, aquel de todos los remedios que parece ser el más indifrente al organismo y que ataca directamente a la enfermedad en combate singular, sólo obra, en realidad por y a través del organismo; éste permanece siendo el actor principal y verdadero de su curación, del mismo modo que lo es de la producción y del desarrollo de su enfermedad, hasta en el caso en que esta enfermedad y su tratamiento sean específicos, como la sífilis y el mercurio.

## Salicilato de soda

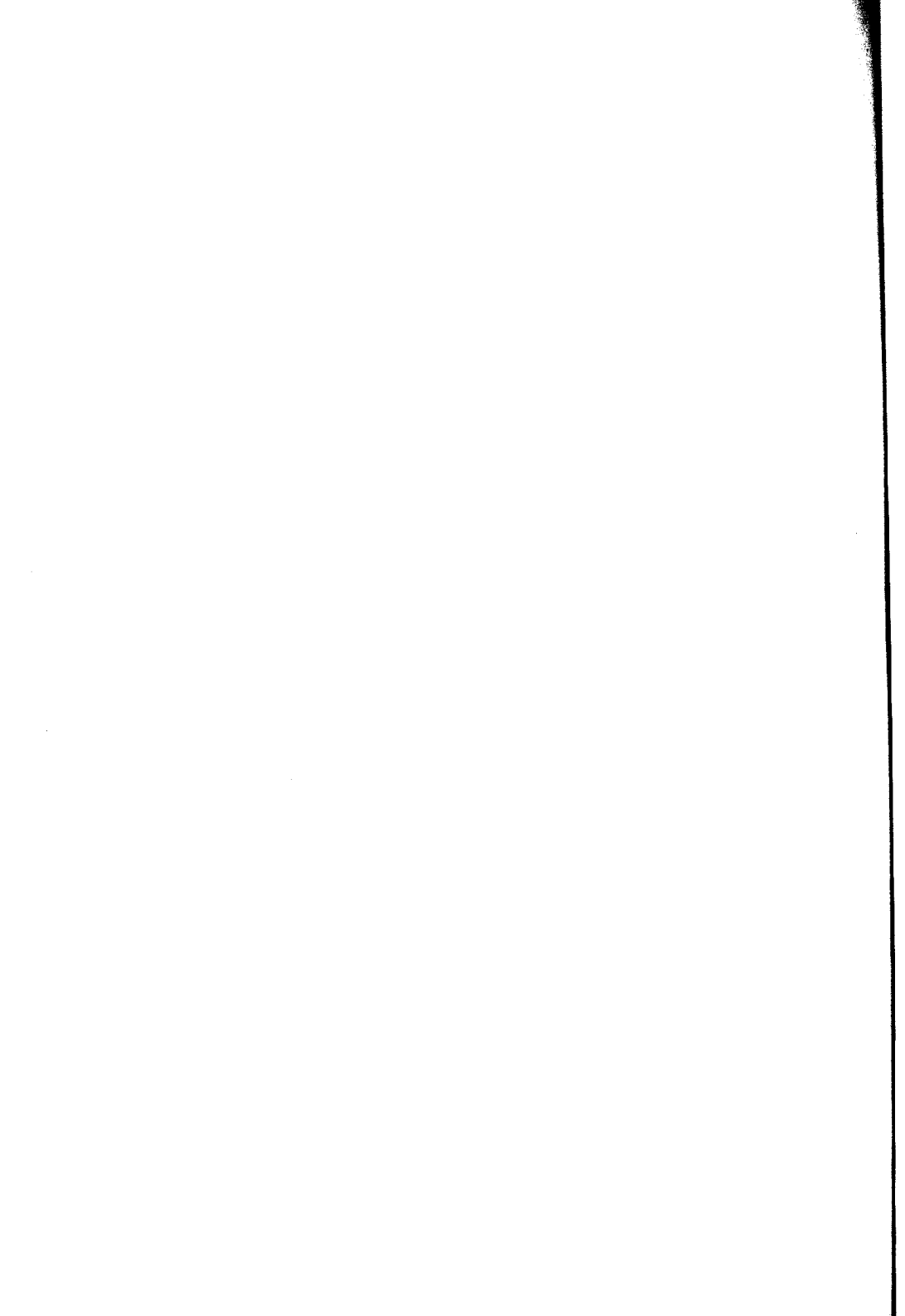
Conocida es la acción irritante que ejerce para la mucosa gástrica el salicilato. A pesar de ésto, tenemos que usarlo y a grandes dosis, por el hecho de que resulta el remedio específico del reumatismo poliarticular agudo y subagudo. Este hecho ha sido el que llevó a Mendel hasta la solución del problema administrando el remedio por vía endovenosa.

Entre nosotros, el doctor José B. Martínez ha usado el procedimiento siguiente: « Inyectar en el adulto cada 24 horas 1 o 2 gramos de salicilato, dosis que podrá ser repetida en el mismo día, sin temor alguno ».

Emplea la siguiente solución que a nuestro juicio es ideal:

Salicilato de soda.....	0.50 ctg.
Cafeina.....	0.10 ctg.
Suero fisiológico.....	5 c.c.

En una ampolla (esterilícese)



## Estrofantina intravenosa

El doctor Miguel A. Isaza M., de Santiago de Chile, llega a las siguientes conclusiones :

1º La estrofantina es un tónico cardíaco lo mismo que la digital que aplicado por vía intravenosa obra rápidamente (después de dos horas).

2º Debe usarse en todo caso de desfallecimiento rápido del corazón.

3º Debe usarse en lugar de la digital cuando no se tenga confianza en ella y en todo caso en que el médico desee apreciar con exactitud el efecto y dosificación del tónico cardíaco.

4º Siempre que la digital por vía digestiva sea mal tolerada.

Dosis : Las dosis terapéuticas y tóxicas están muy cercanas y no ha podido fijarse su límite preciso.

La dosis terapéutica y prudente en el adulto es de 1/2 milígramo a 1 milígramo.

La dosis de 1/2 milígramo puede repetirse dos veces en el día y otras dos veces al día siguiente.

La dosis de 1 milígramo puede repetirse al cabo de 24 horas.

Después de dos inyecciones de 1 milígramo se disminuye la dosis a 1/2 o 0,0006 a las 72 horas. En término general siendo la inyección repetida cada 24 horas, desde la 3<sup>a</sup> se disminuye continuamente con 0,5 o 0,6 de milígramo.

La ventaja de aplicar 0,5 de milígramo cada 12 o 16 horas, está en que se va más seguro de prevenir el punto tóxico y acumulativo, en cambio tiene el inconveniente de lesionar repetidas veces las venas, las cuales se hacen susceptibles, al cabo de algunas inyecciones, pudiendo dar lugar a endo y periflebitis debidas al efecto irritante del medicamento.

Por esta misma razón es, que no se puede emplear por vía subcutánea o intramuscular.

En una ocasión se usó 1 milígramo y 1/2 endovenoso de una vez sin accidente alguno, pero no es una dosis prudente y probablemente tolerada por pocos.

Liebermeister y otros dan como reglas absolutas : 1 milígramo en 24 horas, 1,5 milígramo en 48 horas y 2 miligramos en 72 horas.

## Digipuratum

Entre los más modernos preparados de la digital, figura el digipuratum obtenido por vez primera en el Instituto de Farmacología de la Universidad de Heidelberg, bajo la dirección del profesor Gottlieb y estudiado allí mismo desde el punto de vista farmacodinámico. Es el profesor Mariano R. Castex quien ha divulgado entre nosotros el conocimiento de este preparado a cuyo advenimiento asistió, ya que en aquel entonces asistía a la clínica médica de Heidelberg a cargo del profesor Krichl. En su obra «Digitaloterapia», llega a las siguientes conclusiones sobre las ventajas del digipuratum.

1º La conservación prolongada por la ausencia de toda clase de enzimas.

2º La constancia de su composición química y de su actividad fisiológica, por ser fijada a un título determinado.

3º El no provocar trastornos gástricos, por es-

tar privado de digitoncina y de otros cuerpos inútiles y nocivos.

4º El producir muy raras veces intoxicaciones, por ser rápidamente eliminado, lo cual disminuye los peligros de la acumulación.

5º Su fácil dosificación.

6º El contener todos los glucósidos de la droga en su forma natural.

«El digipuratum es una mezcla de las combinaciones del ácido tánico con los glucósidos digitálicos.

»Estos digitoglucotanoides o digitanoides pueden obtenerse aislados disolviéndolos en alcohol y tratando luego estas soluciones por eter absoluto, con lo cual obtenemos como polvos amarillentos muy higroscópicos ».

Una de las ventajas mayores del compuesto digitálico es que puede conservarse varios años sin perder sus propiedades en soluciones esterilizadas, según los trabajos de Gottlieb y Tambach.

Es lógico pues, que teniendo estas cualidades se haya pensado administrarlo por la vía endovenosa y la intramuscular. Con este fin, vienen al comercio ampollas que encierran una solución esterilizada de digipuratum y que corresponden cada una a 0.10 centigramos del principio activo por c.c.<sub>3</sub>

Se dan uno o dos centímetros cúbicos por día.

en inyecciones endovenosas, según la gravedad del caso

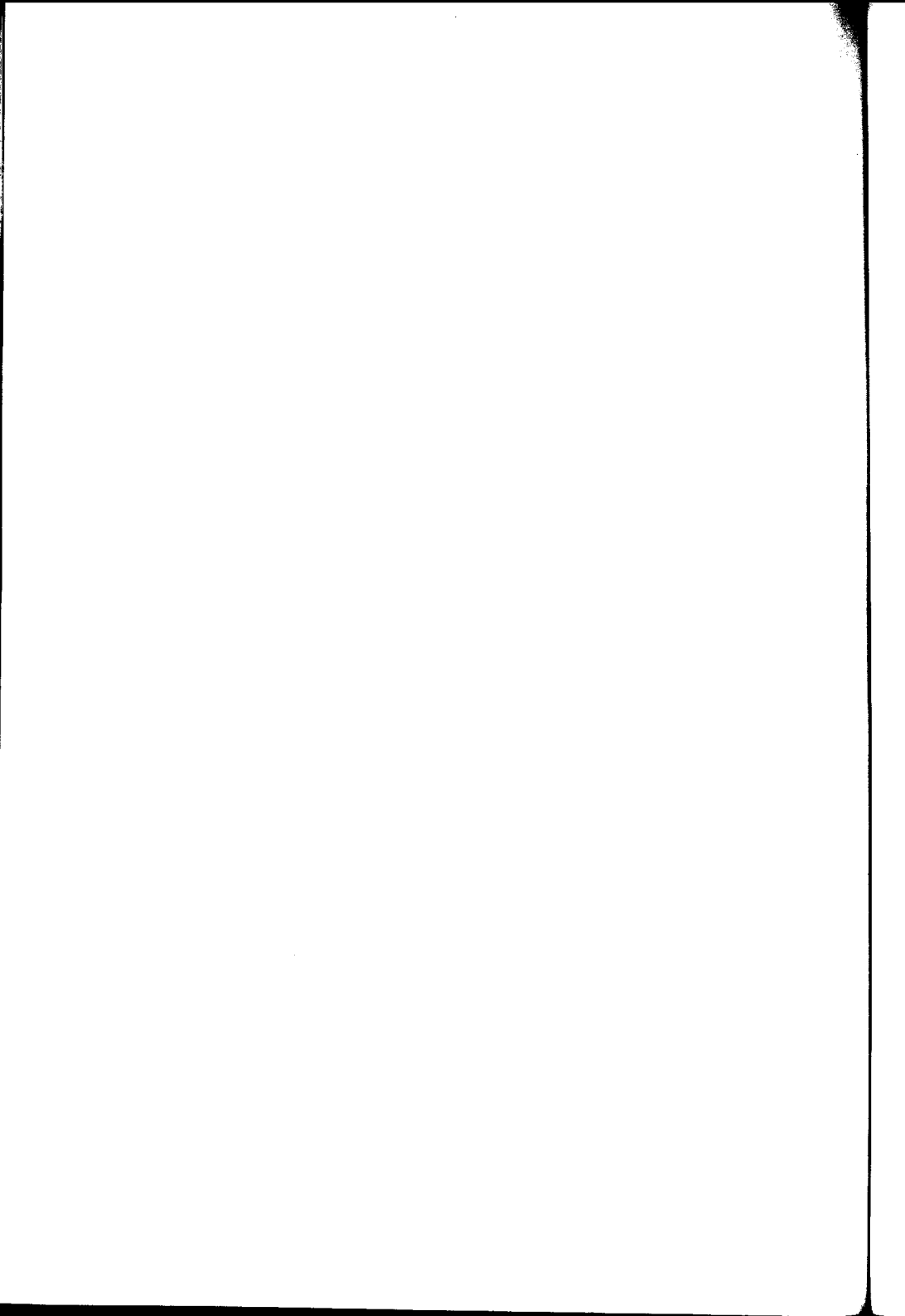
Como ya podemos imaginar el efecto es mucho más rápido que por las otras vías.

De aquí que se emplee, como lo hace notar el doctor Castex, la vía endovenosa en las asistolias agudas. Evitándose también en esta forma los trastornos locales de irritación.

«En todos los casos en que se desee inyectar por vía endovenosa digipuratum o estrofantina, es indispensable averiguar si previamente no ha sido digitalizado el sujeto, para evitar el bloqueo cardíaco.

»Si al sujeto se le ha incorporado digital en cualquier forma conviene aguardar 24 horas antes de practicarle la inyección endovenosa de estrofantina o de digipuratum.

«En caso de suma gravedad o que la dosis de digital no hubiera sido grande o suficiente, puede inyectarse hipodérmicamente como último recurso» (M. R. Castex).



## Digalena

Este es uno de los preparados de la digital que quizá haya alcanzado más boga.

Creemos con el doctor M. R. Castex, que esta boga es injustificada. Es cierto que la incorporación endovenosa de los digitálicos descarta los errores posibles debidos a la absorción gastro-intestinal, provocando rápida y seguramente el efecto del medicamento y su aparición, desaparición o ausencia revelables por el pulso ; pero todo ésto es a condición de inyectar un preparado de los llamados *puros*.

No podemos sino extractar las ideas del doctor M. R. Castex sobre este punto ; pues como se verá, concuerdan exactamente con la índole de este trabajo.

«En la incorporación endovenosa puede aparecer el efecto pocos minutos después, alcanzar el acmé en una o dos horas y desaparecer al caob de 24 horas casi completamente. A las ventajas del efec-

to rápido e interno, hay que agregar otras ventajas fundamentales del procedimiento y que son la seguridad en el efecto, pues quedan descartados todos los obstáculos de origen gastro-intestinal y hepático que pueden hacer ineficaz el tratamiento y además la ausencia de los fenómenos de intolerancia gastro-intestinal que aún mismo con un cúmulo de precauciones pueden aparecer como exponente de una idiosincrasia individual. Es tal la seguridad de esta vía endovenosa, que fuera de su valor terapéutico inmenso, lo tiene y grande, en lo que se refiere a una reacción rápida y como experimento farmacológico exacto, no solamente para estudiar y delimitar las indicaciones de la digital, sino también para refinar aún más el análisis, de las condiciones de rémora y éxtasis circulatoria.

La vía hipodérmica o intramuscular que puede ser útil en ciertos casos, jamás puede competir con la endovenosa, pues empleándola nunca ha sido dado el restablecer un desequilibrio circulatorio con una sola inyección hipodérmica.

Los glucósidos no son irritantes introducidos en el torrente sanguíneo, más lo son y enérgicos, cuando se les deposita en el tejido celular subcutáneo o intramuscular, con raras excepciones (digipuratum-digalena) ».

Ocupándonos ahora en especial de la digalena,

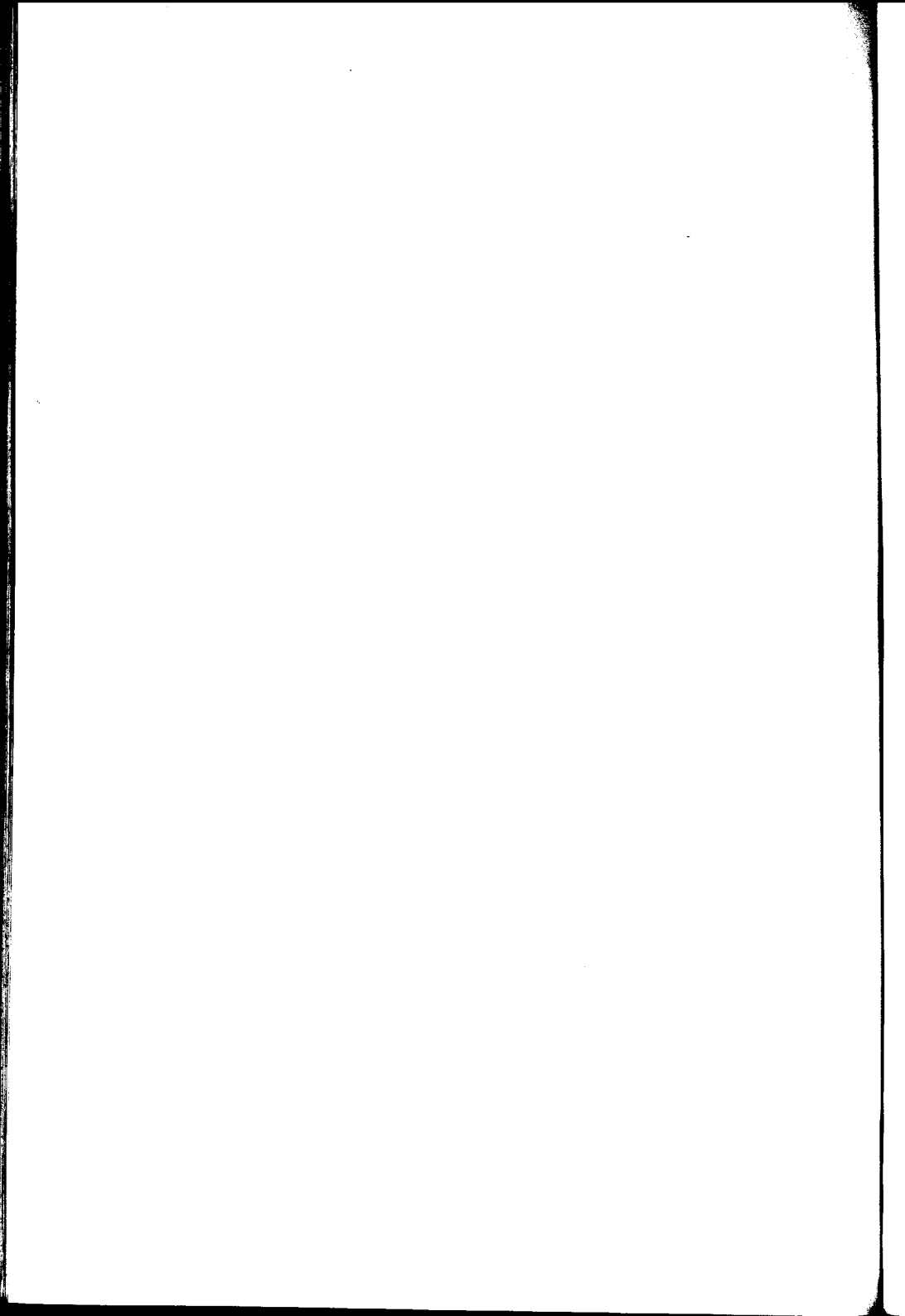
aunque declarando desde ya que lo haremos rápidamente por ser éste un preparado que no nos ha parecido mayormente recomendable.

En efecto, Kiliani, en el *Munch. Med. Woch.*, número 18, pág. 22, afirma que sin motivo suficiente se le considera como un cuerpo puro cuando en realidad no lo es; se le considera como muy activo, cuando todos los hechos demuestran que tampoco lo es. Su uso se ha divulgado de un modo sorprendente, y ello es en gran parte debido al concepto erróneo de que la digalena no crea acumulación.

Los trabajos de Frankel y Müller demuestran lo que cualquiera puede constatar y es que la digalena se acumula como cualquier otro digitálico.

A pesar de todo, el empleo de la digalena se ha generalizado y en resumidas cuentas lo que hace es que el enfermo pierda su tiempo para instituirse una digitalización bien hecha.

La digalena es una solución de 3 décimas de milígramo de digitoxina amorfa en 1 cm<sup>3</sup>. de agua glicerinada al 25 por ciento y alcoholizada al 5 por ciento.



## Cafeina

Bien conocidos son los efectos de la cafeina como tónico cardíaco. Pasaremos por alto toda consideración para referirnos a la aplicación endovenosa del medicamento.

Frankel en la Deutsche Medizinische Wochenschrift, n.º. 46, 1915, recomienda las inyecciones endovenosas de cafeina en las neumonías, con lo cual dice haber obtenido resultados satisfactorios.

La fórmula empleada es la siguiente :

Cafeina.....	0.10 cgr.
Benzoato de sodio.....	0.10 cgr.
Agua destilada.....	1 cm <sub>3</sub> .

Para una ampolla (esterilizada); 5 a 15 veces en las 24 horas.



## BIBLIOGRAFIA

- S. M. Spolverini* -- Sull'azione terapeutica delle iniezioni endo-venose di iodio metallico. -- Il Policlinico : Sezione medica diretta dal prof. Guido Baccelli, págs. 289-364, 1091.
- G. Hayem* -- Maladies du sang.  
--Modifications du sang.  
--Du sang et de ses alterations anatomiques.
- J. Grasset* -- Therapeutica general.
- Morcau-Lajarrice* -- Contribution á l'étude des injections intra-veineuses de cyanure H G en thérapeutique oculaire. -- Thèse n°. 131, Paris 1911.
- Berand A.* -- Les injections hypodermiques d'oxygène dans le traitement des dyspnées et de l'asphyxie. Faits cliniques. Recherches experimentales. -- Thèse n°. 101, Paris 1911.
- Langlois J.* -- Précis d'Hygiene, 1901.
- Viault F. G.* -- Etude critique sur la transfusion

du sang et sur quelques injections intra-veineuses. — Thèse, Paris 1875.

*Lazarovici H.* — Thèse Bucaresti, n°. 1299.

*Sala M.* — Las plaquetas de la sangre, su significado y origen. — Tesis, Córdoba 1914.

*Berheim S.* — Tuberculosis pulmonar, 1902.

*Battignani* — La pustola curata con la iniezione sottocutanea et endovenose di siero anticarbonchioso. — Gazzetta Ospedali e della Cliniche, 1903.

*Achard et Weil* — Le sang et les organes hemato-poïétiques du lapin après l'injection intraveineuse d'argent colloïdal électrique. — Comptes Rendus de la Société de Biologie, tome 1, page 96, 1907.

*Claisse et Joltrain* — Emploi du mercure colloïdal en injections intraveineuse et intrarachidiens et son mode d'action. — La Clinique, agosto 1908.

*Galup et Stödel* — Syphilide ulcèreuse du poignet traité par les injections intraveineuses de mercure colloïdal électrique. — Bulletins et Memoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1908.

*Manquat* — Tratado de terapéutica.

*Gaucher, Aubert et Joltrain* — Guérison d'une pemphigus aigu grave par des injections intrave-

neuses d'electrargol. — Journal de Medecine Interne, junio 20 1911.

*Guerrieri M.* — Caso di clorea nimor curato con iniezioni ipodermiche d'argento colloidale elettrico. — Corriere Sanitario, diciembre 1910.

*Wolff-Eisner* — Sueroterapia y terapéutica experimental, 1910.

*Escalier J. M.* — Inyecciones endovenosas de bicianuro de hidrargirio en la sífilis visceral. — Revista de la Sociedad Médica Argentina, pág. 549, 1914.

*Arrillaga F. C.* — Tratamiento quimioterapia de la neumonia por la optoquina. — Rev. de la Asociación Médica Argentina, pág. 1152, 1915.

*Enriquez A. R. y Ferrari de Gaudino J.* — Infecciones puerperales tratadas por vacuna coli. — Revista de la Asociación Médica Argentina, página 310, 1915.

*Remond A.* — Inyecciones intravenosas de suero alcanforado. — Semana Médica, página 234, 1915.

*Nin Posadas J.* — Salvarsanoterapia. — Semana Médica, pág. 145, 1915.

*Bulloch W.* — Fijación del arsénico por el encéfalo después de las inyecciones intravenosas de salvarsán. — Semana Médica, pág. 277, 1915.

*Letulle* — Tratamiento de la fiebre tifoidea por el

- oro coloidal en inyecciones intravenosas. -- Semana Médica, pág. 433, 1915.
- Penna J.* -- Lecciones sobre los síntomas de la peste. -- Semana Médica, 1901.
- Cabrera R.* -- Tratamiento de la difteria. -- Semana Médica, pág. 771, 1915.
- Habermann* -- Gráficas térmicas de individuos blenorragicos y de sujetos normales tratados con inyecciones intravenosas de vacuna antibleorrágica. -- Semana Médica, pág. 565, 1915.
- Causse-Ratuld W.* y *Mercier R.* -- Inyecciones intravenosas de hordenina en la fiebre tifoidea. -- Semana Médica, pág. 709, 1915.
- Schorer* -- Inyección intravenosa de antitoxina diftérica en los niños. -- Semana Médica, página 741, 1915.
- Cernadas P. V.* -- Las inyecciones endovenosas de salicilato de sodio en el reumatismo articular agudo. -- Semana Médica, pág. 747, 1915.
- Belbize R.* -- El oro coloidal en cirugía de guerra. -- Semana Médica, pág. 587, 1915.
- Merlo Gómez E. F.* -- Las inyecciones de suero glucosado hipertónico y sus indicaciones. -- Semana Médica, pág. 747, 1915.
- Foley G.* -- Sueroterapia intensiva en el tétano. -- Semana Médica, pág. 795, 1915.

- Calcagno B. N.* — El neosalvarsán en las gangrenas. — *Semana Médica*, pág. 134, 1915.
- Moreno J.* — Sueroterapia de la peste bubónica. — *Semana Médica*, pág. 125, 190, 253, 456, 559, 1915.
- Dessy S., Grapiolo F. L. y Fossati V.* — Nueva vacuna contra la fiebre tifoidea. Notas experimentales y clínicas. — *Semana Médica*, página 6, 1914.
- Junqueira M.* — Gangrena da boca. Seu tratamento pelo neosalvarsán. — *Annaes Paulistas de Medicina e Cirugia*, pág. 173, junio 1914 y página 62, marzo 1915.
- Rangel Pestaña B.* — Serotherapie anti-ophidica. — *Annaes Paulistas de Medicina e cirugia*, página 27, agosto 1914.
- Junqueira M.* — Gangrena da boca. Seu tratamento pelo neosalvarsán. — *Annaes Paulistas de Medicina e Cirugia*, pág. 62, marzo 1915.
- Fomar P. V.* — Tratamiento del tétano. — Tesis, Buenos Aires, 1914.
- Ragusin N.* — Empleo de la solución concentrada de salvarsán para su inyección intravenosa. — *Revista de Sanidad Militar*, tomo 16, pág. 671.
- Guglielmetti J. y Damel C.* — Investigación sobre la función digestiva, la inyección subcutánea y endovenosa de la secreción gástrica pura. —

Trabajos del Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires, tomo II, pág. 521.

*Amuchástegui* — Tétano y suero-terapia endovenosa intensiva. — Tesis Buenos Aires 1905.

*Amaral Z.* — Un caso de actynomicose tratado pelo iodureto de potasio e neosalvarsán. — Annaes Paulistas de Medecina e Cirurgia, pág. 138, agosto a octubre 1915.

*Oliver J. R.* — Seroterapia. — Tesis, Córdoba 1897.

*Lorain* — Sur un fait de th,rapeutique experimentale dans un cas de cholera. — Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, tomo 2º, pág. 857, 1866.

*Giannone V.* — Do emprego de diferentes saes soluveis de mercurio pelo methodo endovenoso. — These, Porto Alegre 1914.

*Colazo Rodríguez E.* — Suero artificial, sus aplicaciones. — Tesis, Córdoba 1903.

*Torres Rosa O.* — Da anesthesia endovenosa. — These, Porto Alegre, 1912.

*Gallo Santiago* — La estrofantina amorfa en inyecciones endovenosas en las enfermedades del corazón. — Tesis, Buenos Aires, 1908.

*Isaza M. A.* — Inyecciones intravenosas de estrofantina. — Tesis, Santiago de Chile 1909.

*Barbosa de Rezende E.* — Das injeções endo-ve-

- nosas de bichlorureto de mercurio nas infecções  
—These, Rio de Janeiro 1907.
- Nicola I. N.* — Seroterapia y sero-revacunación anticarbunclosa. — Tesis de Veterinaria, Buenos Aires, 1912.
- Boscolo Julio M.* — Consideraciones generales sobre el dioxidiamidoarsenobenzol y su terapéutica.— Tesis, Buenos Aires 1912.
- Yost A. M.* — Acción real del salvarsán en la sífilis. — Tesis, Buenos Aires 1915.
- Costas J. C.* — Profilaxia palúdica y tratamiento por la quinina y el salvarsán. — Tesis, Buenos Aires, 1915.
- Ladevt Roche* -- Histoire des injections intra-veineuses depuis leur decouverte. — Thése, Paris 1870.
- Dieffenbach* -- Histoire des injections intra-veineuses depuis leur decouverte.—Thése, Paris 1870.
- Scheel* — Histoire des injections intra-veineuses depuis leur découverte. — Thése, Paris 1870.
- Oré* — Recherches historiques sur la transfusion, 1863.
- Braillon Jean* -- Contribution a l'étude des injections hypodermiques purgatives. — Thése, Paris, n°. 179, 1913.
- Auer J.* — The effect of subcutaneous and intravenous injections of some saline purgatives upon

- intestinal peristaltis and purgation. — American Journal of Physiology, tomo 17, pág. 15 a 25, 1906.
- Roerich A.* — Du traitement du tetanos confirme par les injections pheniquées (Méthode Bacelli).— Thèse n°. 370, Paris 1913.
- Revista Médico-Quirúrgica* — Inyecciones en las venas para el tratamiento del cólera, tomo 3, págs. 316 a 317.
- Auer J.* — The purgative inefficiency of the saline cathartis when injected subcutaneously a reply to Baucroft. — J. Biol. Chem. Bal., T. IV, pág. 197-212, 1908.
- Nicolini C.* — Dei purganti per via ipodermica. — Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, pág. 41 a 44, 1909.
- Vulpian* — Injection du sang d'un malade affecté de fièvre typhoide. — Memoires de la Société de Biologie, pág. 10, 1873.
- Rabuteau* — Memoires de la Société de Biologie, pág. 247, 1874.
- Moreau* — Memoires de la Societé de Biologie, pág. 247, 1874.
- Gómez J. M.* — Carbúnculo externo del hombre. Tesis, 1903.
- Martínez J. M.* — Tratamiento del carbúnculo ex-

- terno en el hombre por el suero anti-carbuncu-  
loso del doctor Méndez. — Tesis, 1909.
- Ficaud Raymond* — Contribution a l'étude du trai-  
tement du charbon par les méthodes nouvelles.  
—Thèse, Paris 1906.
- Modat H.* — Essai sur le traitement du charbon.—  
Thèse, Paris 1911.
- Dasso Fernando* — Sueroterapia en el carbúnculo ex-  
terno del hombre. — Tesis, Buenos Aires 1900.
- Méndez Julio* — Sueroterapia del carbúnculo externo  
del hombre. — 2º Congreso Médico Latino-  
Americano : Actas y trabajos.
- Bonorino Cuenca J.* — La sueroterapia del carbún-  
culo en la Casa de Aislamiento. — 2º Con-  
greso Médico Latino-Americano : Actas y tra-  
bajos.
- Agote y Medina* — La peste bubónica en la Repú-  
blica Argentina y en el Paraguay, 1901.
- Calmette y Salimbeni* — La peste bubóniq. Etude  
de l'épidémie d'Oporto, An. Inst. Pasteur, 1899.
- Destéfano Francisco* — Clínica epidemiológica de  
la peste. — Tesis de profesorado, 1915.
- Jerez M. E.* El suero anti-pestoso. Estudio terapéu-  
tico. — Trabajo para optar a la suplencia de  
la Cátedra de terapéutica, 1916.
- Landouzi* — Les sérothérapies, 1898.

- Penna J.* — Lecciones clínicas sobre la peste bubónica, 1902.
- Yersin* — La peste bubonique á Hong-Kong. — An. Ins. Pasteur, 1894.
- Roger et Garnier* — Action des liquides isovisquix en injection intraveineuse. — Memoire de la Société de Biologie, tomo 1, págs. 706 a 708, 1912.
- Sur la résistance des lapins néphrectomisés aux injections intraveineuses de liquides isotoniques et des liquides isovisqueux. — Mémoires de la Société de Biologie, t. 1, págs. 739 a 742, 1912.
- Dixon W. E.* — Hypodermic purgatives. — British Medical Journal, t. 2, pág. 1244, 1902.
- Robin* — Leçons sur la substance organisée et ses alterations, 1866.
- Bernard C.* — Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses, 1857.
- Rabuteau* — Recherches sur l'élimination et sur les propriétés osmotiques et dynamiques du sulfate de sodium, du sulfate et du chlorure de lithium. Les effets des purgatifs salins sont dus au metal qu'ils contiennent. Explication de la constipation succédant a l'emploi des purgatifs. Effets des purgatifs et de l'opium dans le cho-

- léra. — Gazette médicale de Paris, pág. 617, 1868.
- Hiriart A. E.* — Inyecciones hipodermicas. — Tesis, Buenos Aires 1884.
- Isaza Miguel A.* — Inyecciones intravenosas de estrofantina. — Tesis, Santiago de Chile, 1909.
- Oré* — Etudes cliniques sur l'anesthésie chirurgical par la méthode des injections de chloral dans les veines. — Paris, 1875.
- Carville et Duret* — Critique expérimentale des travaux de M. M. Fritsch, Hitzig, Ferrier. — Gazette Médicale de Paris, pág. 22, 1874.
- Oré* — Le chloral et la médication intra-veineuse. Etudes de physiologie expérimentale. Applications a la thérapeutique et a la toxicologie. — Paris, 1877.
- Transfusion du sang. — Paris, 1876.
- Charpignon* — Note pour servir á l'histoire des injections veineuses. — Gazette Médicale de Paris, pág. 241, 1874.
- Ranse F. de* — Nouvelles expériences sur l'anesthésie par l'injection intra-veineuse. Moyen de neutraliser l'acidité de la solution chloralée. — Gazette Médicale de Paris, pág. 645, 1874.
- Gaillard Thomas T.* — Des injections intra-veineuses de lait, en remplacement de la transfusion

- du sang. — Gazette Médicale de Paris, pág. 16, 1879.
- Moutard et Richet* — Des causes de la mort par les injections intraveineuses de lait et de sucre. — Memoires de la Société de Biologie, página 65, 1879 y Gazette Médicale de Paris, p. 412, 1879.
- Jolyet* — Sur les effets des injections d'eau salée dans le système circulatoire des animaux exsangues. — Gazette Médicale, pág. 101, 1879.
- Thomas* — Injections du lait dans les veines. — Gazette Médicale de Paris, pág. 128, 1876.
- Laborde* — Injections de lait dans les veines. — Gazette Médicale de Paris, pág. 100, 1879 y Memoires de la Société de Biologie, págs. 36 y 42, 1879.
- Sinétty* — Injections de lait dans les veines. — Gazette Médicale de Paris, p. 111, 1879 y Memoires de la Société de Biologie, p. 41, 1879.
- Laborde* — Les injections d'eau tiède dans les veines. — Gazette Médicale de Paris, pág. 707, 1873.
- Hodder* — Des injections du lait dans le choléra. — Gazette Médicale de Paris, pág. 597, 1873.
- Arloing* — Influence comparée des injections intraveineuses de chloral, de chloroforme et d'éther

sur la circulation. — *Gazette Médical de Paris*,  
pág. 436, 1879.

Anesthésie par la méthode des injections intravei-  
neuses de choral. Amputation de la cuisse ; in-  
sensibilité absolue ; sommeil consécutif pendant  
six heures ; Guérison sans aucun accident. —  
*Gazette Médicale de Paris*, p. 305, 1876.

*Moutard-Martin et Richet* — Effets des injections  
intra-veineuses de sucre et de gome. — *Gazette*  
*Médicale de Paris*, pág. 46, 1880.

*Gréhant* — Effets des injections intraveineuses sur  
le sang. — *Gazette Médicale de Paris*, pág. 272,  
1895.

*Picard* — Injection d'air dans les rameaux d'origine  
de la veine porte. — *Gazette Médicale de Paris*,  
págs. 225 y 369, 1876.

*Dupuy* — Expérience sur l'injection de matière cé-  
rébrale dans les veines du cheval. — *Gazette*  
*Médicale de Paris*, págs. 139 y 524, 1834.

*Blake* — Injection de substances salines dans les  
veines. — *Gazette Médicale de Paris*, página  
530, 1839.

Traitement comparatif de l'hydrocèle par les injec-  
tions iodées et les injections vineuses. — *Ga-*  
*zette Médicale de Paris*, pág. 232, 1846.

*Bouisson* — Des injections iodées et des injections

- vineuses. — Gazette Médicale de Paris, página 696, 1847.
- Sauphar G.* — Compresseur braquial pour saignées et injections intra-veineuses. — Le Progrès Médical, pág. 440, 1910.
- Roger* — Influence des injections intra-veineuses d'eau salée sur l'élimination des poisons. — Mémoires de la Société de Biologie, pág. 976, 1896.
- Des injections intra-veineuses d'eau salée dans l'empoisonnement strychnique. — Mémoires de la Société de Biologie, pág. 921, 1896.
- Camus L. et Gley E.* — L'action anticoagulante des injections intra-veineuses de peptone est-elle en rapport avec l'action de cette substance sur la pression sanguine ? — Mémoires de la Société de Biologie, pág. 558, 1896.
- Mayet* — De quelques points relatifs aux injections intra-veineuses. — Mémoires de la Société de Biologie, pág. 1024, 1896.
- Giraldés et Coubaux* — Résultats de l'injections du perchlorure de fer dans les artères et dans les veines des animaux. — Gazette Médicale de Paris, pág. 430, 1853.
- Duchaussoy* — Des injections faites dans les veines dans le traitement du choléra épidémique. — Paris, 1855.

- Jolyet* — Sur les effets des injections d'eau salée dans le système circulatoire des animaux exsangues. — Mémoires de la Société de Biologie, pág. 322, 1878.
- Sur les phénomènes qui suivent les injections de chlorhydrate de morphine. — Mémoires de la Société de Biologie, pág. 13, 1878.
- Lorain* — Note sur un cas de guérison du choléra a la suite d'une injection d'eau tiède dans les veines. — Mémoires de la Société de Biologie pág. 145, 1866.
- Féré* — Note sur les effets immédiats et tardifs des injections intra-veineuses d'urine d'épileptique. — Mémoires de la Société de Biologie, página 205, 1890.
- Laborde et Quinquaud* — Etude expérimentale sur les effets physiologiques de l'eau oxygénée en injections intra-veineuses et son action sur le sang. — Mémoires de la Société de Biologie, pág. 129, 1885.
- Camus L.* — Action immédiate des injections intra-veineuses d'extrait aqueux de pulpe vaccinale. — Mémoire de la Société de Biologie, tomo 2, pág. 147, 1907.
- A propos des injections intra-veineuses insolubles. — Mémoire de la Société de Biologie, tomo 2, pág. 145, 1907.

- Fleig C.* -- Les injections intra-veineuses insolubles.  
- Memoire de la Société de Biologie, tome 2,  
pág. 91, 1907.
- Roger et Garnier* -- Action des liquides isovisqueux  
en injection intra-veineuse. -- Memoire de la  
Société de Biologie, tome 1, pág. 706, 1912.  
- Sur la résistance des lapins Mepherctomisés aux  
injections intra-veineuses de liquides isotoniques  
et de liquides isovisqueux. -- Memoires de la  
Société de Biologie, tome 1, pág. 739, 1912.
- Rodet et Galavielle* -- Essais de sérothérapie anti-  
rabique. -- Memories de la Société de Biolo-  
gie, pág. 1091, 1900.
- Quinton R.* -- Reponse a M. M. Bosc et Vedel sur  
leur étude comparée entre les injections intra-  
veineuses d'eau de mer et de sérum artificiel.  
--Memoire de la Société de Biologie, pág. 564,  
1898.
- Garnier L. et Lambert* -- Action des injections in-  
traveineuses d'eau salée sur la destruction du  
glycogène hépatique. -- Memoires de la So-  
ciété de Biologie, pág. 716, 1897.
- Athanasin J. et Carvallo J.* -- La resistencia des  
animaux homéothermes aux injections très chau-  
des intra-veineuses. -- Memoires de la Société  
de Biologie, pág. 590, 1897.
- Garnier et Lambert* -- Action des injections intra-

- veineuses d'eau salée sur la respiration musculaire. — *Memoires de la Société de Biologie*, pág. 166, 1897.
- Blum* — Les dangers des injections intra-veineuses alcalines : effets toxiques du sodium. — *Semaine Médicale*, pág. 433, 1911.
- Martin L. et Darré H.* — Traitement de la syphilis par les injections intra-veineuses d'arsénobenzol. — *Société Médicale des Hopitaux*, tomo 30, página 334, 1910.
- Rev. Médico-Quirúrgica*, tomo 3, pág. 316.
- Société de Biologia*, 1873, 1885, 1897 y 1898.
- Descarpentries et Duvillier* — Inyección intra-veineuse d'éther pour anesthésie. — *Memoires de la Société de Biologie*, tomo 2, pág. 128, 1914.
- Mazza S. y Argerich S.* — Heterovacunoterapia general de las infecciones con la vacuna coli Krauss-Mazza. — *Rev. Sociedad Médica Argentina*, pág. 606, 1915.
- Villacián Angel* — Los arsenicales en el tratamiento de la sífilis. — Tesis, Buenos Aires 1913.
- Wechselmann* — Tratamiento de la sífilis con el dioxidiamidoarsenobenzol-606 de Ehrlich-Hata.
- Nario François L.* La méthode de Praxhorrow dans le traitement de la syphilis.
- Ehrlich et S. Hata* — La chimiothérapie expérimentale.

tale des spirilloses (syphilis, fièvre recurren-  
te, spirillose des poules, framboesia).

*Leredde* — La stérilisation de la syphilis.

*Friedberger E.* — La anafilaxia. — Los Progresos  
de la Clínica, tomo I, págs. 223 a 253 y 271  
a 299, 1913.

*Emery* — Observations sur les accidents du néosal-  
varsan. — La Clinique, 1913.

—L'ictère de salvarsan. — La Clinique, 1913.



Buenos Aires, Junio 12 de 1916

Nómbrese al señor Consejero doctor Luis Güemes, al profesor titular doctor Justiniano Ledesma y al profesor suplente doctor Pablo Barlaro, para que, constituídos en comisión revisora, dictaminen respecto de la admisibilidad de la presente tesis, de acuerdo con el Art. 4º de la « Ordenanza sobre exámenes ».

E. BAZTERRICA

*J. A. Gabastou*  
Secretario

Buenos Aires, Junio 16 de 1916

Habiendo la comisión precedente aconsejado la aceptación de la presente tesis, según consta en el acta núm. 3141 del libro respectivo, entréguese al interesado para su impresión, de acuerdo con la Ordenanza vigente

E. BAZTERRICA

*J. A. Gabastou*  
Secretario



## PROPOSICIONES ACCESORIAS

### I

Contraindicaciones de la salvarsanoterapia.

*L. Güemes.*

### II

Indicaciones, ventajas y peligros de la vía endovenosa.

*J. Ledesma.*

### III

El empleo de los sueros a dosis masivas.

*P. Barlaro.*

30562

10

11

12

13

14

15

16

17



