~~Dr. Jimenez~~

~~Dr. Gomez Acaña~~

~~Dr. Sañudo~~

Dr. Olóriz

11 67 - 1

Nº = 1581

81 – 1 A – nº. 4

Ca. 2384
(1581)

Los compuestos cacodílicos y su empleo en la Tuberculosis pulmonar.

BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE MEDICINA MADRID

Memoria de doctorado

por

D. Ramón Torres y Casanovas,

Ex-alumno interno pensionado (por oposición) de la Facultad de Medicina de Barcelona.

Los compuestos cacodílicos y su empleo en la Tuberculosis pulmonar.

BIBLIOTECA
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA
MADRID

Exmo. Sor.

Al someter la presente memoria á la autorizada censura de este digno tribunal, no nos guía otro fin que el cumplimiento ineludible de las disposiciones legales para obtener la honrosa investidura correspondiente al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Observando el número prodigioso de medicamentos nuevos que cada día ingresan en el arsenal farmacológico, se impone necesariamente una investigación minuciosa que fije las condiciones de la acción físio-terapéutica de cada uno de ellos, con el objeto de separar los que sean útiles, de aquellos que, por su falta de estabilidad química unas veces y otras por su toxicidad, no ofrecen garantías de éxito. Convencido, el que esto escribe, de que si esto no se hiciera, pronto el estudio de la materia médica sería un privilegio de inteligencias superiores, ha escogido como tema de este trabajo: Los compuestos cacodílicos y su

empleo en la tuberculosis pulmonar.

Los adelantos de la ciencia química en todas sus ramas, ponen continuamente en manos del médico nuevos medios para que pueda cumplir el objeto que Letamendi ha indicado en su definición de Medicina: el régimen de la naturaleza humana en estado de enfermedad. Mas antes de aceptar un nuevo fármaco es necesario que la Clínica sancione cuanto haya hecho entrever el laboratorio: éste debe definir su composición; los medios de que podemos valernos para fijar su pureza; el efecto fisiológico obtenido en los animales y las condiciones de absorción, eliminación y toxicidad; debiendo luego la Clínica fijar sus indicaciones, las dosis del mismo, las vías de administración y las formas farmacológicas más convenientes para afianzar la acción terapéutica y evitar fenómenos de intolerancia ó de intoxicación. Reuniendo, á nuestro entender, todas estas condiciones los compuestos de cacodilo, esta memoria está destinada á su aplicación en la terapéutica de la pneumofimia, tanto por creerla una de las mas importantes de aquellos, cuanto nuestra escasa experiencia en otros procesos en que se han aplicado, no nos permite te-

ner opinión fundada acerca su valor y eficacia en la terapéutica de los mismos.

Dividimos el presente trabajo en tres partes. En la primera, que podríamos calificar de consideraciones preliminares, incluimos una hojeada histórica acerca el conocimiento y primeras aplicaciones de los compuestos antes dichos; sigue luego la característica química de los mismos, con los medios de reconocer su estado de pureza, y por último, las condiciones de su absorción, eliminación y toxicidad, cuya importancia práctica sería ocioso hacer resaltar.

La segunda parte está destinada por completo al estudio del tratamiento de la tuberculosis pulmonar por medio de la medicación cacodílica. Después de indicar la idea que nos guía al emplear ésta en dicho tratamiento, idea hija del concepto que acerca la infección en general y la tuberculosa en particular, tenemos en el momento presente, tratamos de fijar, en todo lo posible, las indicaciones de los fármacos citados, pues si Hayem ha dicho de la terapéutica que era la ciencia de las indicaciones y Landouzy que la terapéutica racional debía ser clínica en sus me-

dios de información; patogénica en sus inspiraciones; fisiológica en sus medios de acción, y oportunista en sus decisiones", en ningún proceso caben mejor estas palabras que en la tuberculosis pulmonar. Es innegable que más que la pneumofimia, hoy por hoy, debemos tratar el tuberculoso, pues si en unos casos nos conviene echar mano de ciertos recursos, en otros emplearemos los que tengan acción opuesta; siendo en este proceso morboso, más que en ninguno, enemigos declarados de toda terapéutica sistemática, á menos de ser específica.

Fieles á esta opinión presentamos algunos de los casos clínicos que hemos observado y á continuación los resultados obtenidos en los principales síntomas. Por último, después de indicar el valor que, á nuestro entender, tiene la medicación cacodílica en el proceso que nos ocupa y su significación terapéutica, exponemos las vías y formas de administración más recomendadas y las por nosotros puestas en práctica. Al apreciar estos hechos hemos procurado evitar toda idea preconcebida, toda preocupación que nos privara de dar á cada uno su exacto valor, evitando las exageraciones, causa muchas veces de que esperando de un medicamento efectos superiores á los que puede dar, se abandone luego, sin

motivo, creyéndole ineficaz. También indicamos los fenómenos obtenidos por algunos prácticos, aunque nosotros no hayamos podido comprobarlos, para no ser tachados de una parcialidad incompatible, en el terreno clínico, con la sagrada misión que el médico está destinado á cumplir.

En la última parte, y bajo la forma de conclusiones, quedan resumidos cuantos datos se especifican y discuten en el curso de las dos precedentes y como consecuencia lógica y obligada de los mismos.

Este es, Excmo. Sor., el trabajo que, como tesis de doctorado, presentamos á la ilustrada consideración de V. E. Si en la exposición de los hechos que lo constituyen, si en el comento de los mismos, ó en la deducción de las consecuencias, el acierto no ha sido nuestro constante compañero, sírvanos de atenuante, ya que no de disculpa, el judicium difficile que el Padre de la Medicina consigna en el primero de sus inmortales Aforismos.

Capítulo I.

Datos históricos del cacodilo y sus compuestos.

De tan antiguo como la historia ha calificado A. Gautier (1), el empleo de los compuestos arsenicales en terapéutica. Los cadmios, es decir, los vapores condensados de los hornos en que se preparaba el cobre y el bronce por medio de especies mineralógicas arsenicales, fueron empleados en la antigua Grecia para el tratamiento de enfermedades cutáneas y en la cura de las heridas. En tiempos romanos, Dioscórides (siglo I, de nuestra era) emplea contra las enfermedades pulmonares, el oropimente y la sandáraca, ó sea, sulfuros de arsénico, y Plinio indicaba el alivio experimentado por los enfermos de asma ó de tos pertinaz, gracias al empleo de los vapores desprendidos en la combustión del oropimente con madera de cedro; esta última contribuía al resultado por su riqueza en creosota.

De estas remotas fechas arrancan nuestras

(1) A. Gautier.- Emplois thérapeutiques de l'acide cacodylique et ses dérivés

prácticas modernas y podemos decir que bajo análogas formas, habíamos seguido empleando los arsenicales en el tratamiento de las enfermedades. Los únicos compuestos que manejábamos ordinariamente, se reducían al ácido arsenioso y alguna de sus sales, y dos ó tres arseniatos que bajo distintas formas y nombres caprichosos ocultaban al enfermo la naturaleza del medicamento.

La química, sin embargo, contaba, desde mediados del siglo XVIII, con una combinación arsenical orgánica, cuyas propiedades terapéuticas, estudiadas estos últimos años, han permitido ensanchar considerablemente el campo de aplicación de los preparados de arsénico. Este cuerpo á que nos referimos era el cacodilo.

En 1760 vivía en París un boticario mayor de los campos y ejércitos del rey, llamado Cadet, miembro de la Real Academia de Ciencias y, según se decía, hijo natural de Luis XV, quien le confirió cartas de nobleza. En su establecimiento de la calle de Saint-Honoré, destilando cierto día una mezcla de acido arsenioso y de acetato de potasa, descubrió Cadet un nuevo compuesto arsenical que se presentaba bajo el aspecto de un líquido hu-

meante, viendo por esta razón llamado Licor humeante de Cadet, nombre que después cambió por el de Alkarsina. Poca importancia dióse por los contemporáneos de Cadet á su descubrimiento, de modo que hasta 1842 desconocióse la composición química de dicho cuerpo. En esta fecha Bunsen, en una célebre memoria, demostró que se trataba de una mezcla de arseniuro de metilo y de un óxido del mismo, llamando al primero cacodilo á causa de su mal olor, nombre que posteriormente ha conservado.

Los primeros ensayos terapéuticos con un derivado del cacodilo, el ácido cacodílico, se hicieron en Alemania por Schmidt y Chorage, así como por Kurschner, más estos autores lo consideraron como inactivo. Más tarde lo empleó Renz, pero sea que el medicamento fuera impuro por contener cacodilo ó ácido arsenioso, sea que el modo de administración no fuera el conveniente, viose obligado Renz á suspender su empleo por sus grandes inconvenientes, ya que los enfermos aquejaban, con dicho fármaco, sequedad en la garganta, pérdida del apetito, insomnio, aceleración del pulso, etc. Parecía, por lo tanto, que el ácido cacodílico, como agente terapéutico, sería uno

de tantos fármacos, cuya vida no dura más que el tiempo de las primeras investigaciones clínicas, trascurridas las cuales quedan desechados como inútiles ó peligrosos.

En 1894, el Doctor Danlos, médico del Hospital de S. Luis, vistos los inconvenientes de los compuestos arsenicales comunmente empleados y en busca de un nuevo cuerpo más inofensivo, consultó el caso con el Doctor A. Gautier, quien le aconsejó el empleo del ácido cacodílico. Este cuerpo en manos de Danlos produjo tan buenos resultados en el tratamiento de las enfermedades de la piel, que éste profesor dió cuenta en Junio de 1896 y en la Sociedad francesa de dermatología, de las ventajas conseguidas sustituyendo el ácido cacodílico á todo otro compuesto arsenical. El 27 de Octubre, del mismo año, el profesor Rille leyó una comunicación sobre el mismo tema y en análogo sentido en la Sociedad Dermatológica de Viena.

Dos años más tarde, en Mayo y Junio de 1898, A. Gautier emplea el ácido cacodílico, bajo la forma de cacodilato sódico, en dos enfermos, anémico el uno y tuberculoso el otro y en Diciembre del mismo

año Renaut, de Lyon, también por indicación de Gautier, lo emplea en un tuberculoso.

En la sesión del 30 de Mayo de 1899, celebrada en la Academia de Medicina de París, Renaut, adelantándose á Gautier, da á conocer los efectos de las inyecciones rectales y subcutáneas del cacodilato sódico en las diseranias comunitivas y en la sesión siguiente, 6 de Junio, Armando Gautier lee su communicación "Empleo terapeútico del ácido cacodílico y de sus derivados" en la que apoyaba sus observaciones personales, con los datos suministrados por el Doctor Burlureau, del Hospital de Val-de-Grace, y por el Doctor Roustan, de Cannes, demostrando las ventajas de la medicación cacodílica en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

Por último, el 16 de Junio de 1899, nuevamente el Doctor Danlos, presenta á la Sociedad médica de los Hospitales de Paris, una memoria fijando las condiciones y los resultados del empleo del ácido cacodílico en Dermatología.

Desde este momento ha venido la vulgarización del tratamiento cacodílico, figurando hoy en la

terapeútica, por su importancia, al lado de los marciales y demás medicamentos de efectos mejor conocidos y de resultados más brillantes en su empleo.

Caracteres químicos de estos cuerpos.

Terminada la breve reseña histórica que antecede referente al conocimiento y empleo del cacodilo y sus derivados, estudiemos sucintamente los caracteres y propiedades químicas de los mismos.

El cacodilo, arsenuro de metilo, ó arsendimetilo, se representa con el signo Kd y su fórmula práctica es $As(CH_3)_2$, siendo la de estructura $As\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{}}$; es, por lo tanto, un radical monovalente. Forma parte del importante grupo de los Arsines, ó sea, de las combinaciones orgánicas del arsénico con los diversos radicales alcohólicos.

Se produce, especialmente, el cacodilo, cuando se destila un derivado del arsénico en presencia del ácido acético, y cuando puro es un líquido incoloro, insoluble en el agua, soluble en el alcohol y en el éter, teniendo la propiedad de inflamarse desprendiendo humos espesos de

ácido arsenioso.

Combinándose con el oxígeno, por el que tiene gran afinidad, forma dos compuestos: el óxido de cacodilo y el ácido cacodílico.

El oxido de cacodilo, cuya fórmula práctica es Kd_2O, ó sea, $As_2(CH_3)_4O$, tiene por estructura la siguiente: $\begin{cases} As-CH_3 \\ \quad CH_3 \\ \quad O \\ As-CH_3 \\ \quad CH_3 \end{cases}$, Se presenta líquido, insoluble en el agua, expontaneamente inflamable y de un olor aliáceo muy repugnante. Siendo un cuerpo muy venenoso no tiene aplicación práctica.

El acido cacodílico, ácido dimetilarsénico, está representado por la fórmula $As(CH_3)_2O_2H$ y la de estructura: $AsO\begin{cases} -CH_3 \\ -CH_3 \\ -OH \end{cases}$, que comparada con la del ácido arsénico: $AsO\begin{cases} -OH \\ -OH \\ -OH \end{cases}$, nos indica que el ácido cacodílico no es mas que el ácido arsénico en el que se han remplazados dos hidroxilos (HO) por el metilo (CH_3), siendo por lo tanto un ácido monoatómico. Se presenta este cuerpo cristalizado en prismas romboidales, blancos, inodoros, de un sabor ligeramente ácido, muy solubles en el agua y en el

alcohol diluido, pero muy poco en el alcohol absoluto, siendo fusibles á la temperatura de 200° centígrados. Cuando puro 100 partes de ácido seco deben saturar exactamente 28,99 partes de sosa cáustica, saturación que se aprecia mejor con la fenol-taleina, mejor que con la tintura de tornasol. Su riqueza en arsénico es considerable, pues se evalúa en un 54,3 p°/° , siendo, en este sentido, intermedio entre el arseniato sódico que solo contiene un 24 p°/° y el ácido arsenioso que llega á contener un 75 p°/° de aquel metaloide.

De los demás compuestos arsenicales le distinguen las dos reacciones siguientes. 1ª. La disolución del ácido cacodílico acidulada con ácido clorhídrico, no precipita por la acción del hidrógeno sulfurado; 2ª. La misma disolución no es reducida en frio por el zinc metálico puro. Para evitar la alteración de este ácido debe preservarse de la acción de la humedad y del polvo atmosférico, no debiendo tampoco guardarse en frascos metálicos que podrían descomponerlo.

La sustitución del hidrógeno oxidrílico de la molécula del ácido cacodílico por los metales, da lugar

á las sales de dicho ácido, ó sean los cacodilatos. De estos se conocen los de sosa, el de potasa, el de hierro, etc., ocupándonos solo del primero por ser el de más aplicación práctico en la tuberculosis pulmonar.

El cacodilato sódico, cuya fórmula es $As(CH_3)_2O_2Na$, se presenta bajo la forma de un polvo blanco, amorfo unas veces, cristalino otras, delicuescente siempre y por lo tanto muy soluble en el agua. Es una sal de las más estables ya que el ácido nítrico fumante y la mezcla de ácido sulfúrico y cromato potásico no la descomponen, ni siquiera por la ebullición, de modo que sus disoluciones acuosas pueden ser esterilizadas facilmente sin que sufran alteración alguna, cualidad importante que le hace superior, al hasta ahora tan en boga, licor de Fowler.

La riqueza en arsénico de esta sal es de un 46,87 p°, casi el doble de la del arseniato sódico (24 p°). Su obtención estriba en saturar el ácido cacodílico por medio del bicarbonato sódico. También se obtiene industrialmente haciendo actuar sobre el óxido de cacodilo impuro, el óxido rojo de mercurio, en cuya reacción se produce un caco-

dilato de mercurio; sustituyendo en este compuesto el mercurio por el sodio á favor de una legía sódica débil, obtendremos el cacodilato sódico.

Siendo esta sal el compuesto que ha venido á reemplazar las preparaciones cacodílicas anteriormente usadas, de gran importancia para el práctico será el asegurarse de su perfecto estado de pureza, mucho más, teniendo en cuenta que Gautier indica que si en algunos casos, por él observados, los efectos no fueron tan satisfactorios como era de esperar, debióse á la mala preparación ó á la adulteración del medicamento. Este mismo autor ha indicado las siguientes reacciones que nos permiten averiguar la pureza del fármaco:

1ª. El cacodilato sódico puro no precipita por un exceso de agua de cal mezclada con agua de barita (reacción que nos indica la ausencia de oxalatos, arsenitos y arseniatos).

2ª. El nitrato de plata no precipita en las disoluciones del cacodilato sódico, todo lo más se observa un enturbiamiento ligero debido á indicios de cloro.

3ª. La mixtura magneziana (que es una mezcla

de sulfato magnésico, amoníaco y cloruro amónico, éste en cantidad suficiente para que la mezcla sea limpia (no se precipite magnesia) no debe precipitar en las disoluciones del cacodilato sódico.

4ª. Tampoco debe precipitar, ni en frío ni en caliente, la disolución nítrica de molibdato amónico.

Teniendo en cuenta la riqueza respectiva en arsénico, del cacodilato sódico y del ácido arsenioso, debemos decir que 1 centígramo del último corresponde á 1,6 centígramos del primero.

Absorción y eliminación de los preparados cacodílicos.

La absorción y la eliminación de un medicamento son dos condiciones cuyo conocimiento es tan indispensable, que sin él es imposible la administración de aquel con conocimiento de causa. Sin conocer las condiciones de absorción ¿qué seguridad tenemos de producir en la economía las modificaciones que buscamos con un fármaco? Desconociendo la rapidez mayor ó menor de la eliminación del mismo ¿como ponernos á cubierto de los efectos tóxicos que por acumulación de dosis ó de acción pueden presentarse? Por lo-

tuna tenemos hoy los datos suficientes para estar sobre seguro en todo lo que se refiere á absorción y eliminación de los preparados cacodílicos, ocupándonos en preferente lugar de las mismas por su gran importancia práctica.

La absorción del ácido cacodílico y del cacodilato sódico se ha puesto de manifiesto en las principales vías que la Terapéutica utiliza para la administración medicamentosa, sin embargo, por la piel íntegra, si bien la absorción es posible, no resulta práctica por su desigual intensidad y ser imposible, por lo tanto, el fijar la cantidad absorbida en un tiempo dado.

La vía rectal, la vía gástrica y la vía hipodérmica se han empleado y se emplean para la administración del cacodilo y en todas ellas se ha observado la rapidez en la absorción, siendo ésta, además, completa. Si debiéramos establecer una escala de preferencia entre las mismas, colocaríamos en primer término la subcutánea y en el último la rectal, la menos segura de las tres.

Si rápida es la absorción del cacodilo no lo es menos la eliminación. Imbert y Badel de Montpellier (1)

(1) Comptes rendus de l'Academie des sciences t. CXXX, nº 9, pag. 581.

han examinado las orinas por medio del aparato de Marsh, después de la ingestión por uno de ellos de 20 centígramos de cacodilato sódico, que corresponden á unos 94 miligramos de arsénico metálico. La orina de la primera micción que subrigue á la ingestión del medicamento, acusa un anillo de arsénico de unos 2,5 miligramos y durante las veinticuatro horas la cantidad de metaloide eliminada llega á ser de unos 30 miligramos. A partir del segundo día, la eliminación disminuye, no pasando de 1,5 á 2 miligramos diarios, continuándose de este modo por espacio de un mes próximamente. Sumando la cantidad de arsénico eliminada durante este lapso de tiempo se llega á las cifras de 80 á 85 miligramos.

Al mismo tiempo que Imbert y Badel daban á conocer sus trabajos respecto la eliminación del cacodilato sódico, el profesor Pagel, en Nancy, verificaba una serie de experimentos con el mismo fin. Con objeto de establecer la comparación, Pagel inyecta subcutaneamente á dos conejos, cacodilato sódico al uno y arseniato sódico al otro, en cantidades tales que cada

inyección, tanto de una como de otra sustancia, contengan 1 centígramo de arsénico. Los resultados fueron los siguientes: El animal que recibió el arseniato sucumbió al día siguiente de la inyección, encontrándose en la autopsia una intensa hiperemia en el hígado, riñones y pulmón. Analizados luego estos órganos, suministraron anillos arsenicales que equivalían á las tres cuartas partes del metaloide inyectado.

El otro conejo fué sacrificado á los 18 días, después de haber recibido otras tantas inyecciones de cacodilato, no presentando, durante este tiempo, más trastorno que el olor aliáceo que desprendía el aliento y la orina. Esta última, examinada desde la primera emisión, produjo constantemente un voluminoso anillo de arsénico. La autopsia del animal mostró los pulmones exangües, lo propio que el cerebro; los riñones y el hígado con una débil hiperemia. El análisis químico de las vísceras acusó: falta absoluta de arsénico en el cerebro y corazón, solo vestigios en el hígado y un anillo muy débil en el riñón; en cambio, la orina retenida en la vejiga lo ofrecía en cantidad considerable.

Para confirmar estos resultados el mismo Pagel inyectó á un conejo 5 centímetros cúbicos de una solución de cacodilato sódico que contenían 5 centígramos de arsénico. El animal murió despues de la décima inyección, con una parálisis de la mitad posterior, habíanle sido inyectados, como se comprende 50 centígramos de arsénico. Las orinas recogidas durante su vida indicaron la eliminación del metaloide bajo la misma forma de ácido cacodílico, y el análisis químico de las vísceras, después de la muerte, solo indicó la presencia de indicios de arsénico en los riñones y en el pulmón (vías eliminatorias), estando exentas del mismo las demas vísceras.

Estas observaciones nos demuestran la mayor inocuidad del arsénico, administrado bajo la forma orgánica de cacodilo, respecto á sus combinaciones minerales; cualidad que también se había observado en la clínica. Mientras 1 centígramo de arsénico, bajo la forma de arseniato sódico, ha producido la muerte, se han podido inyectar impunemente 5 centígramos bajo la de cacodilato sódico, y sólo después de la décima inyección, que representan 50 centígramos de arsénico, aquella ha sobrevenido.

Demuestran, además, que el arsénico orgánico, contrariamente á lo que sucede con los otros preparados, se elimina rápidamente por la orina, no sufriendo, en su mayor parte, modificación alguna al atravesar el organismo, puesto que en aquella se encuentra en análoga forma á la que entró. Aunque la eliminación se prolongue en escasa cantidad durante varios días, no hay el peligro de una acumulación por la tendencia á fijarse en ciertos órganos, sobretodo en el hígado, como nos ofrece el arseniato sódico, sino que el cacodilo rara vez ha ofrecido indicios de su presencia en aquella víscera; en cuanto á los que constantemente se han encontrado en el riñón y alguna vez en los pulmones, creemos que más bien deben explicarse por la preferencia de ser eliminado el fármaco por estas vísceras, que por un hecho de fijación en ellas ya que las grandes cantidades inyectadas son más que suficientes no para encontrar solo indicios, como siempre ha sucedido, sino para el hallazgo de verdaderos depósitos.

Capítulo II.

La medicación cacodílica en el tratamiento de la tuberculosis.

La terapéutica del, con razón llamado, azote de los pueblos civilizados, la tuberculosis pulmonar, ha solicitado constantemente las investigaciones de los médicos más ilustres, por tratarse de un proceso de tanta importancia clínica y social, no solo por su gravedad, sino por el número de víctimas que anualmente causa. No es de extrañar, por lo tanto, que cuantas teorías acerca el concepto de enfermedad se han sustentado, cuantas conquistas la Terapéutica ha conseguido, se reflejen en el desarrollo histórico del mencionado tratamiento.

Con la implantación de la doctrina microbiana, el descubrimiento de Villemin del contagio en la tuberculosis y el hallazgo por Koch del bacilo que lleva su nombre, como agente productor, pareció por un momento que el edificio de la terapéutica antituberculosa hasta

entonces seguida, iba á desaparecer, para ser sustituido por nuevos medios que combatiendo el agente causal, extirparan la enfermedad radicalmente, en sus orígenes. Estas ideas eran apoyadas por el concepto, entonces generalizado, acerca la infección, en la cual el microbio lo era todo; contra él debíamos dirigir todos nuestros medios, ya que su sola presencia bastaba para determinar el mal. Con la exageración propia de los primeros momentos de una doctrina, apenas si nadie se fijaba en las condiciones del terreno en que el agente debía prosperar, en las cualidades de la defensa orgánica, los esfuerzos de los prácticos iban encaminados á buscar medios dotados de gran poder bactericida demostrado in vitro, poder que debían desarrollar en el organismo del tuberculoso. Un gran número de sustancias antisépticas fué administrado á estos pacientes, no obteniendo, en muchos casos, más que dispepsias gastro-intestinales que acortaban los ya contados días del enfermo.

Las inútiles tentativas de Koch con sus tuberculinas, los infructuosos ensayos de sueroterapia antituberculosa, para no citar otras prácticas, han puesto de

manifiesto la imposibilidad actual de contar, como hecho seguro, con un medio anticausal, con un agente que destruyendo la causa, permitiera entrever el día en que la mortalidad por tuberculosis no pasara de las cifras que actualmente cuentan algunas enfermedades infectivas de naturaleza semejante.

Si la indicación causal no podemos realizarla directamente, en cambio, nuestras ideas acerca de infección han variado lo suficiente para que sin negar á aquella su importancia, no la consideremos como la única, ni siquiera la indispensable para una buena terapéutica. Sabemos hoy que si necesario é importante es en un proceso infectivo el microbio, no lo es menos el terreno en que asienta y por lo que se refiere á la tuberculosis, mayor importancia hemos de conceder al segundo que al primero por ser éste de virulencia muy acomodaticia y exigir para su germinación condiciones especiales de parte del organismo en que se instala.

Con estos precedentes se comprende que la tendencia actual de la terapéutica antituberculosa, sea la de suministrar al organismo cuantos medios aumenten sus

energías y disminuyan la pérdida de las mismas. De aquí el empleo de los medicamentos llamados comunmente tónicos y con más propiedad, moderadores de la desasimilación.

El organismo del tuberculoso, víctima de las secreciones del bacilo de Koch, no puede dirigir, en la mayor parte de casos, todos sus medios defensivos contra éste, porque la alteración profunda que se va desarrollando en todos sus aparatos desperdicia los recursos más valiosos; así vemos que los sudores, la fosfaturia, la azoturia, la expectoración abundante, etc. son otros tantos dilapidadores que consumen el escaso caudal con que cuenta para hacer frente á la crisis que ha de acabar con la vida.

De entre los diversos fármacos que para moderar este movimiento excesivo de desasimilación se han empleado, ninguno gozaba de la energía de acción del arsénico. En la breve exposición histórica que figura al principio de esta memoria, he indicado el empleo de los vapores arsenicales por Dioscórides y Plinio contra los afectos pulmonares y es indudable que una de tales enfermedades debió ser la pneumofimia, reconociéndose al medicamento

como efectos más ventajosos, una necesidad menos imperiosa de respirar y una mayor fluidez de las secreciones bronquiales. Pero dejando aparte ideas y opiniones antiguas vemos que el gran clínico Trousseau, al hablar del tratamiento arsenical en la tuberculosis le atribuye los siguientes beneficiosos efectos: modera la diarrea, disminuye la fiebre héctica, la tos se hace menos frecuente y la expectoración toma mejor caracter. Germán Sée en su notable obra "La tisis bacilar" (1) dice que el arsénico obra en la tuberculosis: 1º. Por la modificación que imprime á la constitución de los parénquimas, no obrando como antibacteriano sino fortificando los tejidos vivos y privando así al bacilo de un terreno abonado; 2º. Por su función de ahorro, mediante la cual mejora el estado general; 3º. Por su poder antidiscrasico; 4º. Por la depresión de la circulación.

A pesar de la importancia de estos efectos, reconocidos por prácticos tan eminentes, la medicación arsenical no se habia generalizado, diciendo de ella Hayem en sus "Lecciones de Terapeutica" (2) que por sus efectos inconstantes

(1) G. Sée: Phtisie bacillaire des poumons, pag. 481.

(2) Hayem: Leçons de therapeutique; 2me revie; Les medications, pag. 307

y por la intolerancia que para ella manifestaban los enfermos, quedaba relegada á un medio de segunda fila; añadiendo Renaut, que los resultados favorables podían considerarse como episódicos. De aquí las numerosas contraindicaciones que se le reconocían, entre las cuales figuraban, como principales, la existencia de hemoptisis ó de trastornos digestivos, sobretodo de la diarrea y como el uso prolongado de las preparaciones arsenicales anteriores al cacodilo, producía con frecuencia estos trastornos, se recomendaba no emplearlas más que en los primeros períodos de la afección, administrándolas durante corto tiempo é intercalando épocas de descanso de mayor duración. En resumen, lo que detenía á los prácticos en el empleo sistemático de los arsenicales contra la tuberculosis, eran los hechos de intolerancia que se presentaban en la mayoría de los casos, de modo que si estos inconvenientes pudieran ser subsanados, no hay duda que en la susodicha medicación encontraríamos un gran recurso para aminorar los estragos que diariamente causa la tuberculosis. Esta aspiración humanitaria ha venido ha realizarla la medicación cacodílica, la cual, igualando por su riqueza

en arsénicos á las más enérgicas preparaciones hasta ahora conocidas, goza de una inocuidad absoluta, manejada convenientemente. Veamos, pues, sus

Indicaciones y contraindicaciones.

Hemos de partir del supuesto que la medicación cacodílica no es ningún específico contra la tuberculosis, ya que su acción se ejerce más que sobre el germen productor, sobre el terreno en que fructifica, por lo tanto, el organismo sobre el que debe actuar ha de reunir ciertas condiciones si queremos obtener de parte del fármaco, el maximum de eficacia curativa.

No están acordes todos los prácticos que han empleado esta medicación, acerca cuales sean los casos en que debamos usarla con esperanzas de éxito; así vemos que Renaut, de Lyon, dice que es un medicamento de gran valía en el período pretuberculoso y en los comienzos de la tuberculosis localizada; Vidal ha obtenido magníficos resultados en los primeros períodos del mal, pero en cambio en los casos de tuberculosis avanzada el medicamento no ha influido de una manera patente y decisiva. Contrariamente á la opinión de estos autores, Gautier siente la afirma-

ción de que los resultados son beneficiosos en todos los períodos de la afección y presenta casos de enfermos curados en el segundo grado, con fiebre, estertores, esputos hemoptoicos, sudores nocturnos, etc.; y Letulle dice, que á pesar de hacer sus observaciones en el hospital, donde la mayoría de los enfermos llegan extenuados, casi todos sienten la beneficiosa influencia de la medicación cacodílica y los resultados negativos se ven en los casos en que el mal ha hecho tales progresos que el enfermo está ya caquéctico.

Según nuestras ideas, para orientarnos en las indicaciones de la medicación cacodílica, mas que el período en que se encuentra la enfermedad, como hacen los autores mencionados, debemos tener en cuenta la forma clínica de la afección, en el caso de tratarse de una tuberculosis declarada. Sin ninguna duda puede decirse que las formas tórpidas de la tuberculosis pulmonar representan el campo más abonado para la medicación que nos ocupa. En estas formas, en que el enfermo no presenta tendencia á las hemoptisis, en que la reacción febril no es muy pronunciada y lo que hace temer más por su vida es la consunción que cada día va ganando terreno en su organismo,

es cuando se pueden abrigar esperanzas de curación gracias á los cacodilatos. No importa que el enfermo haya traspuesto el período de crudeza, como se decía antes, para entrar en el de fusión de los tubérculos, el tratamiento tendrá que ser más largo, prolongarse durante muchos meses, reclamará de parte del enfermo una gran perseverancia, pero el resultado final le será ventajoso, y si las grandes lesiones locales hacen imposible una reintegración completa, la mejora obtenida es tan marcada, que el enfermo será el primero en apreciar lo distinto de su estado antes y después de la medicación.

Por lo que se refiere á la tuberculosis pulmonar de forma erética, en la que el enfermo presenta gran tendencia á las hemoptisis, en que la fiebre es intensa y la marcha rápida, los resultados con el tratamiento cacodílico no son tan satisfactorios. Como veremos luego al tratar de los efectos obtenidos con esta medicación, la fiebre se modifica lentamente y en cuanto á la influencia sobre las hemoptisis, si bien nosotros no hemos obtenido resultados desfavorables, tenemos noticia de algún caso en que dichas hemorragias se han presentado á raiz de haber em-

pleado estos fármacos. Esto último si bien no es una contraindicación absoluta para el empleo de los preparados cacodílicos en las formas eréticas, indica, cuando menos, el cuidado con que se debe proceder en su administración, suspendiendo ésta apenas aparezcan los fenómenos de intolerancia que luego indicaremos. En estas formas creemos tiene una gran importancia para el éxito de la medicación, el período en que se encuentra la enfermedad, pues si en los primeros momentos vigorizando la nutrición, la lucha entablada entre el organismo y el germen morboso, se decide en favor del primero, en cambio, instalada ya definitivamente la afección y en la forma erética, el decaimiento nutritivo no figura en primera línea, sino que lo dominante es la intoxicación general por las secreciones del germen, intoxicación que rapidamente impide el juego regular de nuestros principales aparatos y el individuo incapaz de desarrollar sus medios naturales de defensa, cae rapidamente en la hectiquez precursora de una muerte próxima. En el último caso podremos ensayar la medicación, vigilando atentamente sus efectos, pero sin grandes esperanzas respecto á su eficacia.

Queda en último término una indicación importantísima de la medicación que nos ocupa, cual es la del tratamiento del período llamado pretuberculoso, período en el cual, si bien todas las presunciones, atendiendo á los antecedentes del individuo, á sus condiciones personales, á su conformación torácica, etc. hacen pronosticar una tuberculización próxima, no es posible descubrir, por el momento, síntomas ó signos que permitan considerarla ya establecida en tal ó cual órgano. Estos candidatos á la tuberculosis, como se les llama, reportan de la medicación cacodílica resultados tan provechosos como no se observan con ningún otro de los medicamentos que hasta ahora se habían empleado, estando conformes con esta opinión desde los mas entusiastas defensores de este tratamiento, como Gautier y Renaut, hasta los que lo han acogido con mayores reservas como Widal y Hayem.

Sea cualquiera la forma y período en que se prescriba el arsénico orgánico, debe suspenderse su empleo al aparecer los síntomas de saturación ó algún hecho de intolerancia. Se han reconocido como fenómenos de saturación por Gautier y Renaut, las ráfagas congestivas

sobretodo en la cara, algunas veces epistaxis, irritación palpebral, opresión, elevación de temperatura. Otros autores han indicado diarreas pasajeras, olor aliáceo del aliento, prurito, somnolencia, etc. Muchos de estos trastornos deben atribuirse á las fuertes dosis empleadas ó á que no se han dado al enfermo los intérvalos de reposo convenientes, y en cuanto á los trastornos digestivos, mas bién deben achacarse á la vía de administración que á la medicación misma, como nosotros hemos tenido ocasión de observar.

Según los doctores Dalché y Merklen existe una contraindicación importante en el empleo de estos fármacos, cual es la insuficiencia funcional del hígado. En un caso de peritonitis crónica, con localización tuberculosa manifiesta en un vértice pulmonar, después de dos inyecciones hipodérmicas, de cinco centígramos cada una, de cacodilato sódico, se presentaron por parte del enfermo, vómitos incoercibles y un estado coleriforme del cual pudo reponerse, pero muerto poco tiempo después, la autopsia indicó la existencia de un cancer en el hígado. Analogamente á lo que decimos de esta víscera podríamos

decir del riñón, mucho más teniendo en cuenta el gran papel que el último ejerce en la eliminación de los preparados cacodílicos.

Observaciones clínicas y efectos obtenidos con la medicación

Antes de exponer en forma sintética los resultados que sobre los diferentes aparatos y funciones de los enfermos tuberculosos, hemos podido alcanzar con el empleo del arsénico bajo forma orgánica, expondremos tres de los casos, que entre otros podríamos citar, y que por pertenecer á tipos distintos de la enfermedad y en períodos diferentes, pueden servir de norma para no esperar de aquel efectos que no puede darnos y evitar las exageraciones, en un sentido ó en otro, en que tan fácilmente se suele incurrir cuando de apreciar los efectos de un nuevo agente terapéutico se trata.

Los casos, expuestos por orden cronológico, son los siguientes:

Observación I. = Joaquín A., de 21 años de edad, ingeniero, sin antecedentes morbosos hereditarios por lo que respecta á tuberculosis; tampoco los presenta personales duran-

te su infancia y pubertad. Terminados, tres años atrás, sus estudios presentó, sin que nada lo hiciera sospechar, una hemoptisis de regular intensidad, restablecido de la cual quedó con una gran propensión á los catarros bronquiales, los que contraía con frecuencia. A causa de estos trastornos el individuo enflaqueció considerablemente; experimentaba cansancio á la menor fatiga, hasta el punto de verse obligado á cesar en el ejercicio de su profesión; tosía con frecuencia y quedó anoréxico. En este estado y un año después de la hemoptisis, se le recomendó una cura arsenical y por ser el enfermo de nacionalidad francesa marchó á La Bourboule, á cuyas aguas estuvo sometido durante unos dos meses, regresando á Barcelona mejorado algún tanto respecto á la tos y á la fatiga, pero en el mismo estado de demacración y sin mejora en el apetito. En este momento el estado de su aparato respiratorio era el siguiente: pulmón izquierdo macizo en su vértice y á la auscultación, la región subclavicular ofrecía estertores subcrepitantes, notándose en el resto de este pulmón roncus y sibilancias que indicaban la bronquitis antigua. El pulmón derecho normal á la percusión, presentaba en su vértice una inspiración ruda y

la expiración prolongada. El diagnóstico establecido antes y confirmado ahora era el de tuberculosis pulmonar en su primer período y próxima ya la fusión de los tubérculos, y en cuanto á la forma, la hemoptisis inicial y el enflaquecimiento rápido permitían calificarla de eréthica, á pesar de la apirexia.

En Enero de 1900 como epifenómeno de un ataque de grippe, presentó una pleuro-neumonía en el lóbulo medio del pulmón derecho, la cual curó sin presentarse derrame. En la convalecencia la tos se hizo más intensa, la expectoración muco purulenta, se presentaron sudores nocturnos, el enflaquecimiento aumentando cada vez más, viniendo el peso de 54 Kilogramos; el estómago se hizo intolerante á la medicación y á la alimentación seguidas hasta entonces, viéndose obligado el enfermo á reducirse á la dieta láctea. Los medicamentos que se habían empleado hasta aquí eran la creosota y el creosotal, el guayacol y el terpinol como antisépticos pulmonares; el aceite de hígado de bacalao, la glicerina, los glicerofosfatos y el arsénico bajo la forma de licor de Fowler como tónicos; y en

cuanto á régimen dietético era el de sobrealimentación, con leche, peptona y huevos, además, la aireación contínua, para favorecer á la cual, el enfermo pasaba cuatro días de la semana en Vallvidrera, altura inmediata á Barcelona y de una altitud aproximada de unos trescientos metros.

A mediados de Febrero de 1900 se ensayó la medicación cacodílica, administrándole por la vía gástrica y bajo la forma pilular, 5 cgr. de cacodilato sódico, medicación que á los dos días hubo necesidad de suspender por haberse desarrollado una enteralgia violenta, sin ir acompañada de diarrea, y verse el enfermo molestado por un olor aliáceo desagradable. Después de un descanso de cuatro días, volvió á tantearse la medicación arsenical pero por la vía hipodérmica, administrando 5 cgr. de cacodilato sódico por cada inyección, dándose una primera serie de quince inyecciones en días alternos. A partir de la quinta y sexta el apetito se restableció, desaparecieron los vómitos de saburra gástrica, disminuyó la tos y la expectoración fué más fluida. Después de un descanso de una semana, se practicó una segunda serie de ocho inyec-

ciones, también en días alternos, continuando la mejora en cuanto al apetito, la tos y la expectoración; por lo que se refiere al estado de su nutrición baste decir que á los dos meses escasos de haberse iniciado el tratamiento cacodílico, el peso había aumentado cuatro y medio kilogramos.

Continuose la medicación, si bien en menor cantidad, de modo que se le administraban cuatro inyecciones en días alternos y después un descanso de ocho días. La mejoría fué tan notoria que á últimos de Mayo el enfermo volvió á sus quehaceres habituales por creerse curado por completo de su dolencia. Su estado era el siguiente: el peso del cuerpo había ascendido á 62'5 kgr., habiendo aumentado, por lo tanto, 8'5 kgr.; han desaparecido la sensación de fatiga y los sudores nocturnos; la tos es escasa, la expectoración fácil y mucosa; el apetito excelente de modo que el enfermo soporta un régimen de sobrealimentación; el aspecto general satisfactorio. Por lo que pertañe al estado local, ha desaparecido la propensión á los catarros, y en cuanto á las lesiones, en el pulmón izquierdo continúa la macidez en el vértice, han desaparecido los estertores quedando solo una rudeza respiratoria que podríamos

calificar de respiración pueril; en el pulmón derecho, si bien continúan los mismos fenómenos estetoscópicos, no han avanzado un punto éstos ni los plesimétricos.

En resumen, no creemos puede considerarse curado radicalmente este enfermo, pues todavía existen fenómenos locales, pero en tan corto tiempo de medicación el enfermo se ha puesto en condiciones de lucha y este resultado es tanto más de apreciar cuanto, por la posición social del mismo, habría podido someterse á los regímenes y á las medicaciones más ensalzadas para el tratamiento de la tuberculosis, sin que reportara de los mismos ningún beneficio, sino más bien, la enfermedad progresaba cada día haciendo temer una terminación fuyente.

Observación II.= Antonia C., de 27 años de edad, casada, multípara, obrera de oficio. Como antecedente hereditario presenta el de una hermana que murió á los seis años de edad, víctima de una meningitis tuberculosa. En la anamnesis patológica de la enferma figuran algunas dermatosis en su primera y segunda infancia que por la rebeldía á la curación hacen suponer su naturaleza escrofulosa, y una fiebre tifoidea á los dieciocho años. La enferma

refiere el comienzo de sus trastornos al único embarazo que ha tenido, durante el cual se inició el desmejoramiento general. Parado el parto sin accidente alguno, la enferma hubo de renunciar á la lactancia, pues ésta aumentaba los trastornos nutritivos de que la enferma era víctima.

A últimos de Junio de 1900, diez meses después del parto, vimos por primera vez á la enferma que ofrecía el cuadro de una anemia pronunciada. El color blanco, labios y conjuntivas descoloridos; anorexia, casi absoluta, lengua saburral, atonía digestiva; vértigos; cansancio al menor esfuerzo; palpitaciones, ruidos en las carótidas y en la base del corazón; cien pulsaciones por minuto; menstruación irregular y escasa. Por parte del aparato respiratorio no se notaba mas que una disminución en la intensidad del murmullo vesicular principalmente en los vértices, lo cual, teniendo en cuenta la clase de respiración que presenta el sexo femenino, tipo toracico superior, en el cual la hematosis se verifica principalmente á expensas de las partes altas de ambos pulmones y por lo tanto la intensidad del murmullo vesicular en estas partes ha de ser mayor que en

el resto del pulmón, nos hacía sospechar con fundamento si los vértices pulmonares se encontrarían lesionados.

Establecimos el diagnóstico de anemia, probablemente pretuberculosa, fundándonos para calificarla de este modo, en los antecedentes hereditarios y personales y más que en nada en la bilateralidad de los fenómenos pulmonares que indicaban en esta víscera un locus minoris resistentiæ. Por otra parte, para explicarnos la anemia tan graduada no existía expoliación alguna que pudiera hacerlo y el embarazo y parto eran lo suficiente remotos para no admitirlos como causa única y suficiente de todo el estado actual.

Según confesión de la enferma había estado sometida á distintas medicaciones figurando en primera línea los amargos, además de diversos preparados ferruginosos y de hemoglobina, jarabes fosfatados, etc. sin reportar beneficios positivos de estos diversos medios terapéuticos. En vista de este fracaso decidimos emplear los preparados de cacodilo administrando á la enferma una inyección de 5 centígramos de cacodilato sódico, repi-

tiéndole á los dos días y así sucesivamente hasta el número de cuatro de aquellas, con las cuales el apetito comenzó á despertarse. Después de un descanso en la medicación de una semana, como la enferma no se mostrara propicia á recibir más inyecciones le prescribimos el cacodilato sódico, en cantidad de 5 centígramos diarios, repartidos en tres píldoras que debía tomar á las horas de las comidas y por espacio de diez días seguidos. Durante este tiempo la mejora se había pronunciado, de modo que la enferma presentaba una integridad absoluta en sus funciones digestivas, disminuidas las palpitaciones y habiendo aumentado el peso del cuerpo.

Con intérvalos de descanso de diez días y otros diez de medicación, que ha sido siempre por vía gástrica y en la cantidad ya indicada, ha continuado la enferma por espacio de tres meses, al cabo de los cuales había reaparecido el color normal de la piel; no quedaban huellas de los fenómenos estetoscópicos cardio-vasculares, ni pulmonares, el número de pulsaciones por minuto oscilaba entre setenta y setenta y seis, habiendo la enferma engordado de un modo notable. En este momento ha podi-

do la mujer reanudar las tareas de su oficio sin experimentar los trastornos que antes se desarrollaron.

En rigor no se trata en la historia adjunta de un caso de tuberculosis establecida que haya curado merced á la medicación cacodílica, sino de un caso de anemia confirmada, pero como sea que estas anemias que pare explicarlas no tenemos una causa suficiente, que se desarrollan en terrenos linfáticos y mucho más si los pacientes pertenecen á las clases proletarias que por las malas condiciones higiénicas de los lugares donde trabajan, unido á la deficiente alimentación, muchas veces son el preludio de una localización tuberculosa, por esto la consignamos aquí ya que si tan buenos resultados podemos esperar de aquella medicación en estos estados, indudablemente disminuirá la clase orgánica, dentro de la cual la tuberculosis escoge de preferencia sus víctimas. Además, puede verse aquí la supremacía del arsénico orgánico sobre los tan decantados amargos, lo propio que sobre las preparaciones ferruginosas.

Observación III.= Santiago R., de 43 años de edad, casado, viajante de una casa de comercio. No presenta

antecedentes hereditarios de tuberculosis y su anamnesis queda reducida á una sífilis que padeció en su juventud. Tres años atrás y durante un viaje que en pleno invierno, verificó por las provincias del Norte, contrajo una bronco-pneumonía, después de la cual el enfermo conservó una tos pertinaz, con esputos mucosos al principio que luego se presentaron alguna vez mucopurulentos, cansancio al intentar cualquier trabajo, pronto se iniciaron sudores parciales nocturnos y un enflaquecimiento progresivo.

En nuestra primera visita, 4 de Agosto de 1905, el enfermo se presentaba pálido y demacrado, presentando además de los síntomas ya enunciados fiebre nocturna, oscilando las temperaturas máximas entre 38°4 á 38°7; durante el día el número de pulsaciones era de cien por minuto; existía, además, una atonía digestiva muy marcada. Por lo que respecta al aparato respiratorio el enfermo experimentaba durante el día diez ó doce accesos violentos de tos, al cabo de los cuales expelía abundantes esputos muco-purulentos y que muchas veces iban acompañados de vómito alimenticio. Á la percusión se

notaba macidez completa en el tercio superior de ambos pulmones, percibiéndose por auscultación estertores subcrepitantes húmedos en las mismas partes y ruidos variables por su localización y por su naturaleza en todo el pulmón derecho en donde, al parecer, se acentuó más la bronco-pneumonía primitiva. El enfermo había estado sometido tiempo atrás á la medicación creosotada que se vió obligado á suspender por los trastornos digestivos que ocasionara, tomando además, glicerofosfatos, hipofosfitos, etc., como medicamentos tónicos. Formulamos el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, en los comienzos del segundo período y como antes prescribimos el cacodilato sódico, aneiado al benzoato de guayacol, bajo la forma pilular. Durante diez días seguidos se sometió á esta medicación que equivalía á 5 centígramos de cacodilato sódico por día, sin que se advirtieran efectos marcados de la misma. Ordenamos un descanso de otros diez días, al cabo de los cuales comenzamos á practicar inyecciones hipodérmicas de cacodilato y como el enfermo se quejara de un dolor en el sitio de aquellas, añadimos una corta cantidad de cocaina

á la solución. De este modo practicamos cinco inyecciones seguidas y luego otras cinco en días alternos. Al cabo de estos quince días de tratamiento los accesos de tos habían disminuido en intensidad, aunque no en número, la expectoración se presentaba más fluida, no se presentaban vómitos después de los accesos de tos y el apetito, que hasta entonces era escaso, había aumentado bastante.

A ruegos del enfermo cambiamos la vía de administración del arsénico orgánico repitiendo las primitivas píldoras, con las que continuó hasta últimos de Septiembre. En esta fecha la tos había perdido la forma accesional y su violencia era mucho menor; la expectoración mucosa por completo; temperatura vespertina de 37°8 á 38°, y del estado de sus funciones digestivas era patente muestra el peso del cuerpo que en dos meses de tratamiento había aumentado tres kilogramos. A primeros de Octubre para cambiar en algo la medicación, repetimos las inyecciones en número de cinco en el tiempo de una semana y durante el resto de este mes y el siguiente el cacodilato por la vía gástrica asociado á los antisépticos pulmonares.

Al cabo de los cuatro meses de tratamiento el

enfermo se encontraba totalmente trasformado: los violentos accesos de tos de un principio habían sido sustituidos por una tosecilla húmeda que apenas molestaba al enfermo y que se presentaba de preferencia al momento de levantarse; muchas noches las pasaba con temperatura normal y el día de mayor elevación térmica era de 37°6; la espectoración escasa y completamente fluida sin observarse en ella rastro alguno de pus; las pulsaciones eran de 68 á 74 por minuto y el pulso era rítmico y lleno; no se presentan ya sudores nocturnos; el estado de fuerzas excelente, lo propio que el apetito y funciones digestivas; el peso del cuerpo ha aumentado 6,3 kilogramos, de modo que el enfermo vuelve á sus ocupaciones aunque para evitar incidencias desagradables, dada la estación en que nos encontrábamos, accede á renunciar por el pronto á los viajes á que anteriormente se dedicaba. Las modificaciones en el estado local han sido: en el pulmón derecho existe todavía una sub-macidez en la parte alta y á la auscultación se nota la desaparición completa de los ruidos que recordaban la antigua bronco-pneumonía y en cuanto al vértice se percibe en él un soplo respiratorio indicando la regresión notable de las lesiones en este punto.

En el pulmón izquierdo continúa la misma macidez y en cuanto á los estertores subcrepitantes se observan en menor número y sólo en la parte posterior; en la fosa sub-clavicular se percibe también la respiración bronquica que hace suponer una esclerosis pronunciada.

Si no podemos, con los datos anteriores, calificar este caso de curación completa, es casi seguro que la curación está en marcha, como lo demuestran los fenómenos de esclerosis pulmonar que han sustituido casi por completo á los de fusión tuberculosa. Indudablemente que á este resultado habrán contribuido los antisépticos pulmonares, pero no puede negarse que estos por si solos no suelen manifestar una acción tan notable como la de la historia precedente, además, por lo que se refiere á la potencia digestiva y al estado general de la nutrición aquellos farmacos más bien perjudican á ambas y la mejora en ellas obtenida no puede menos de atribuirse á la medicación por el arsénico orgánico.

Como fruto de las observaciones propias y algunas de las agenas, vamos á resumir los principales efec-

tos que se han obtenido en los diferentes aparatos y funciones de los tuberculos á quienes se ha aplicado la medicación cacodílica.

Comenzando por el aparato digestivo por ser el que más pronto responde á la medicación, hemos de decir que de una manera constante y rápida hemos conseguido en nuestros enfermos un aumento marcado en el apetito. Este resultado no creemos pueda atribuirse, como en los amargos puros, á la acción local que sobre el estómago puedan ejercer los compuestos cacodílicos y que determinando un aumento en la secreción del jugo gástrico incitan á la ingestión de alimentos. Dos razones tenemos para no admitir esta explicación: la primera, que si bien pudiera ser admitida tal explicación cuando se administran los preparados cacodílicos por la vía gástrica, en cambio es imposible hacerlo cuando de las inyecciones hipodérmicas se trata, pues aunque los experimentos de Filehne han demostrado que el ácido arsenioso inyectado hipodérmicamente á un conejo, se elimina en parte por el jugo gástrico, hasta el punto de determinar alteraciones en la mucosa del estómago que pueden llegar á la

ulceración; no sucede lo mismo con el ácido cacodílico, pues Imbert y Badel y después Pagel han puesto fuera de duda la eliminación casi completa del mismo por la orina y los exámenes directos no han permitido encontrar vestigios de arsénico ni en el estómago, ni en sus secreciones. La clínica ha confirmado este modo de ver observando que los trastornos digestivos por intolerancia al cacodilo, solo se presentan cuando se administra por la vía gástrica y jamás por la hipodérmica.

La segunda razón para no ver un hecho de acción local en el aumento del apetito, es la de que no hemos visto establecerse el hábito con esta medicación, cual sucede con los amargos cuya acción queda pronto anulada; á pesar del largo tiempo que se administra el cacodilo, lejos de perder su efecto sobre el apetito se ve que aumenta diariamente el último, cosa difícil de explicar tratándose de una acción de contacto, pues los elementos anatómicos se acostumbran, por así decirlo, al estimulante y es necesario aumentar rápidamente las dosis para obtener un mismo efecto, lo cual no sucede con el cacodilo. Esta beneficiosa influencia sobre el apetito tiene sin duda su explicación en el modo de

actuar sobre el juego nutritivo general que Jantier ha demostrado para estos preparados. La importancia de esta acción queda demostrada sin más que recordar el conocido axioma: tuberculoso que come es un tuberculoso que se defiende.

Por lo que se refiere á las funciones gástricas é intestinales aumentan en energía, ya que el tuberculoso digiere perfectamente la mayor cantidad de alimentos que desde que está sometido á la medicación se ve obligado á ingerir para satisfacer su apetito.

Como consecuencia de esta mayor potencia digestiva, la nutrición general y por lo tanto el peso del cuerpo, aumenta de una manera rápida y sensible. Los enfermos atentos á los efectos de la medicación y que consideran á la báscula como el mejor reactivo, lo aprecian junto con la medicación cacodílica. El indicarles aquella un aumento y encontrarse con una sensación de fuerza y de vigor que antes no tenían, su estado moral, hasta entonces abatido al ver los progresos de la afección que no podían detener los medios antes empleados, se levanta; el paciente ya de por sí inclinado al optimismo y que la mayor parte de veces atribuye su estado á debilidad ó falta de energías, ve brillar un

porvenir lisonjero en el que se verá libre de la enfermedad y esta situación de ánimo, tratándose de una enfermedad de índole consuntiva, como la tuberculosis, no puede menos de coadyuvar al éxito de la medicación. Si quisiéramos expresar numéricamente el aumento de peso, podría decirse que oscila, como término medio, de uno y medio á dos kilogramos por mes, de estar sujeto á la acción del cacodilo.

Los efectos sobre el aparato respiratorio han de ser la piedra de toque en que apreciar el valor terapéutico de la medicación contra la tuberculosis pulmonar y sin ser tan brillantes como los anteriormente indicados, no por esto dejan de ser patentes. La tos, verdadero tormento del enfermo, sobretodo cuando afectando la forma accesional después de las comidas provoca el vómito, es disminuida. En nuestra observación tercera puede verse como primero disminuyó la intensidad de los accesos y luego su número; en otros casos hemos obtenido desde el primer momento, la pérdida de la forma accesional, aunque continuando aquellos en esta cualidad. Este efecto tiene la ventaja del obtenido con el opio, que si bien con este es mayor, es con detrimento del apetito. En los casos en que la intensidad no se viera dismi

nuido con el cacodilo, no hay inconveniente en asociarle el beleño como coadyuvante.

La expectoración ya aumentaba en fluidez con los antiguos compuestos de arsénico y con el cacodilo, por su gran riqueza en metalvide, así como por las dosis á que puede administrarse, este resultado es todavía mayor. Se observa además de la fluidez, una disminución en su cantidad, lo cual es una pérdida considerable que se evita al tuberculoso, pues según los análisis de Laveuton, 1000 partes de esputo contienen 137 de materias animales y fosfatos. Como los esputos se vuelven más trasparentes, esto nos indica una disminución en la cantidad de células que contienen y por lo tanto disminuirá también la cantidad de sustancia animal que Laveuton ha encontrado.

La fatiga, la opresión, la disnea, disminuyen al tiempo que mejora el estado de fuerzas y como la mayor parte de veces, aquellas son hijas de la hipoglobulia, al ocuparnos de los efectos de la medicación sobre el líquido hemático quedarán explicados dichos efectos.

Las lesiones locales son las más reacias á la medicación. Letulle en el hospital Bocicaut ha podi-

do marcar la persistencia del bacilo de Koch en los esputos á pesar de haber mejorado los fenómenos pleximétricos y de auscultación, si bien indica que su número es menor. Este resultado muestra que la acción del cacodilo no se ejerce directamente sobre el microbio, sino que sus buenos efectos se deben á la modificación lenta pero segura del terreno, que se convierte en inapto para la pululación del agente. Para poder deducir consecuencias racionales de la citada persistencia de los gérmenes morbosos, sería necesario investigar la vitalidad de los mismos y por lo tanto el efecto que sobre ellos ha ejercido el fármaco, cosa que hasta el momento actual no sabemos que nadie haya investigado.

Si la mejora no es muy marcada respecto á los gérmenes, en cambio, las lesiones por ellos determinadas retroceden y más bien que el enquistamiento calcáreo de los focos, tiene lugar la transformación fibrosa de los mismos y el pulmón queda esclerosado. Es verdad que falta la confirmación autópsica de estas ideas, pero tenemos la observación durante la vida y sobretodo los fenómenos físicos que en los focos de tuberculosis se presentan. La existencia, en muchos casos, de la respiración bronquica, unida á la falta de ruidos cavi-

varios, solo puede explicarse por un aumento en la densidad de los alveolos pulmonares y como no podemos creer que este fenómeno sea debido á ningún exudado, por no abonarlo la marcha que han seguido los fenómenos físicos y no acusarlo en ningún momento la expectoración, tenemos de convenir en que se ha establecido la esclerosis. Por lo demás, este camino es uno de los seguidos por la naturaleza en los casos raros de curación expontánea y nosotros con la medicación cacodílica, encaminamos en este sentido los medios defensivos del organismo.

La fiebre es otro de los síntomas contra el cual se han empleado un gran número de medios sin resultados prácticos. Con la medicación cacodílica la mejora es lenta en producirse, pero gradualmente creciente, no se obtiene con aquella un descenso rápido en la temperatura máxima, sino que muchas veces el enfermo ha llegado á tomar 50 centígramos ó un gramo de cacodilato sódico en un mes y la rebaja térmica no pasa de cinco á seis décimas de grado y otras veces la temperatura permanece estacionaria durante algunos días. De todos modos, haciendo la comparación á largo plazo y en épocas separadas, se ve que el movimiento general

es de descenso y principalmente de regularización, ya que las diferencias entre las máximas de uno y otro día no alcanzan la intensidad de antes. El pulso sigue análogas variaciones que la temperatura y si cabe es más rápido en su restablecimiento á la normalidad que aquella.

Los sudores nocturnos presentan, á veces, irregularidades en su desaparición, de modo que después de unos días en que han disminuido mucho, reaparecen con su antigua intensidad. Este fenómeno lo hemos observado, principalmente, durante los primeros días de la administración del cacodilo, pero una vez establecida la mejoría general los sudores se van reduciendo en su intensidad hasta quedar totalmente extinguidos.

Sin duda que uno de los efectos mejor estudiados ha sido el que ejerce el cacodilo sobre los glóbulos rojos. Los doctores Widal y Próspero Merklen citan, entre otras, las observaciones siguientes:

En un tuberculoso al principio de la enfermedad, la inyección de dos centígramos de cacodilato sódico hizo aumentar el número de glóbulos rojos de 3.038.000 á 3.689.000 á la media hora, á 4.712.000 al cabo de una

hora y trascurridas tres, la cifra se elevaba á 4.929.000.

En otro tuberculoso, en el tercer período, el número de glóbulos rojos era de 2.666.000. Se le inyectaron cinco centígramos de cacodilato y á los diez minutos la cifra había descendido á 2.573.000, pero media hora más tarde era ya de 2.976.000, á la hora y media se elevaba á 3.131.000, alcanzando á las dos horas á 3.193.000.

Un tercer enfermo, en el primer grado de tuberculización, poseía en su sangre 3.038.000 glóbulos rojos por mil. cub.; media hora después de la inyección de dos centígramos de cacodilato, la riqueza globular ascendió á 3.689.000, llegó á 4.712.000 al cabo de una hora, siendo tres horas después, de 4.929.000.

Por último, un enfermo diabético atacado al mismo tiempo de tuberculosis pulmonar, no presenta variación alguna en el número de hematíes el día de la primera inyección de 5 cgr. de arsénico orgánico. En el segundo, el número, que era de 3.224.000, se redujo á 3.162.000, media hora después de la inyección, remontando á 3.317.000 media hora más tarde.

Estos aumentos notables en el número de glóbu-

los rojos los han encontrado dichos autores unicamente en el caso de tratarse de individuos anemiados, de modo que no es posible con este fármaco determinar una hiperglobulia verdadera; en muchos casos la cifra globular es algo inferior á la normal, no pudiendo ésta ser superada aunque se prolongue la administración del medicamento. El aumento en el número de hematíes persiste después que se ha suprimido la medicación, sin embargo, en algunos individuos y al cabo de cierto tiempo de la supresión, aquel número retrocede paulatinamente, para con el tiempo volver á la proporción primitiva sino se insiste de nuevo en el empleo de los cacodilatos.

En la imposibilidad de haber comprobado estos datos en nuestros casos clínicos, hemos tratado de reproducirlos en condiciones experimentales. Al efecto hemos practicado en conejos comunes, dos series de experimentos, la primera destinada á investigar las modificaciones que en la cifra globular normal imprime el cacodilato sódico, y la segunda en el caso de tratarse de animales anemiados. Tanto en uno como en otro caso hemos empleado el hematímetro de Hayem-Nachet para las numeraciones, usando mezclas sanguíneas en las proporciones de medio centímetro cúbico de ne-

ro normal por tres milímetros cúbicos de sangre.

En el caso de tratarse de conejos con cifra globular normal, es decir, entre cuatro y medio y cinco millones de hematíes por milímetro cúbico, la inyección de un centígramo de cacodilato sódico ha producido los siguientes resultados. Un conejo de talla mediana, cuya cifra globular normal era de 4.638,647, por milímetro cúbico, á los diez minutos de la inyección ofrecía la de 4.629,952; á la hora la cifra se elevó á 4.675,235, y á las cinco horas era de 4.652.900. Repetida la numeración al día siguiente daba la cifra de 4.692,434; practicóse nueva inyección de un centígramo de cacodilato sódico y á los diez minutos los hematíes eran en número de 4.726,213, de 4.713,948 á la hora y de 4.695,840 á las cinco horas. Continuando las inyecciones cada día, las cifras apenas varían de las anteriores, de modo que al cabo de una semana de inyección diaria ofrecía el animal una riqueza globular de 4.685,400 por mil. cub.

Otro conejo de igual talla se sometió á análogo tratamiento. Su cifra globular normal era de 4.739.857, á los diez minutos de la primera inyección fué de 4.752.187, á la hora de 4.755.442 y de 4.712,275 á las cinco horas.

Repitiendo, como en el caso anterior, las numeraciones y las inyecciones diariamente, sin notar grandes cambios, á los siete días la cifra globular era de 4.721.553.

Lo mismo podríamos decir de otros dos casos, pero como los datos no ofrecen discrepancia con los anteriores, los omitimos, en cambio consignaremos una excepción que ofreció un conejo de pequeña talla con una cifra globular normal de 4.775.200. A los diez minutos de la inyección la cifra ascendió á 4.780.512, fué de 4.895.619 á la hora, alcanzando á 5.500.118 á las cinco horas. Este aumento marcado persistía al día siguiente, de modo que la cifra globular era de 5.396.948; repetida la inyección, á los diez minutos la cifra descendía á 5.387.612, á la hora era de 5.400.024 y á las cinco horas, de 5.388.052. Este aumento fué disminuyendo en los días sucesivos, sin que pudiera volverlo á alcanzar, á pesar de la repetición de las inyecciones, y podemos citar, en prueba de ello, las siguientes cifras de los días sucesivos 5.000.196; 4.892.517; 4.965.364; 4.876.962, y 4.816,922, número casi igual al primitivo.

Resumiendo estos datos podemos decir, con Widal y Merklen, que en el caso de ser normal el número de

glóbulos rojos, las inyecciones de cacodilato sódico no han producido aumentos marcados en dicho número, es decir, no se ha producido hiperglobulia y si como excepción esta se ha presentado no ha sido duradera, pudiendo en este caso calificarse el cacodilato sódico de inerte en este sentido. Los ligeros aumentos ó disminuciones que se notan en las cifras de las diferentes numeraciones, creemos poderlas atribuir á los errores inevitables, por mas cuidado que se ponga en las diferentes manipulaciones que deben verificarse al practicar la numeración, bastando para comprenderlo el que se diga que la media proporcional de la cifra de glóbulos contada tres veces en la cuadrícula micrométrica debe multiplicarse por el factor 20.708'25, ó sea, el producto de la disolución sanguínea $\left(\frac{499\text{ (mero)}}{3\text{ (sangre)}}\right)$ y la relación (125) entre el $\frac{1}{5}$ de milímetro cúbico con el milímetro.

Si en el caso de ser normal el número de hematíes el cacodilato sódico se ha mostrado inactivo no ha sucedido lo mismo cuando se ha tratado de animales anemiados, como indican las cifras siguientes:

A un conejo adulto se le practicó una sangría por la vena mayor de la oreja, extrayéndole 20 cm. cub. de sangre.

La numeración de los hematíes practicada al día siguiente acusó la cifra de 3.852.442, verificose una inyección de un centígramo de cacodilato sódico y á los diez minutos la cifra era de 3.995,275; de 4.165,812 á la hora y media y de 4.297.644 á las cinco horas. Repetida la inyección en este momento y practicada la numeración al día siguiente, 14 horas después de aquella, acusó la cifra de 4.410,857; la de 4.623.187 á las 24 horas de nueva inyección y por último la de 4.890.698 un día después de la cuarta.

Otro conejo adulto fué sometido á una sangría copiosa, de 30 cent. cub., siendo al día siguiente el número de eritrocitos por milímetro cúbico, 3.140.613. Se le practicó inmediatamente una inyección de un centígramo de cacodilato sódico y á los quince minutos la cifra globular había ascendido á 3.402.991; fué de 3.637.611 á la hora y de 3.879.276 á las cinco horas. Repitiendo las numeraciones y las dosis de arsénico orgánico, lo mismo que en el caso anterior, se obtuvieron las cifras sucesivas de 4.172.326; de 4.314.537; de 4.482.648; de 4.654.942 y de 4.824.432.

De los datos anteriores se deduce el aumento rápido que con el auxilio de los compuestos de arsénico orgá-

nico, se obtiene en el número de los hematíes en los animales sangrados, pero no puede atribuirse la totalidad del efecto en estos casos al medicamento en cuestión, pues si en las observaciones practicadas durante el primer día su influencia es decisiva é innegable, en los días sucesivos hay que descontar la reparación normal que en la sangre del animal sangrado se produce sin necesidad de medicamento alguno, como hecho fisiológico, lo cual disminuye el valor de las cifras de tales días, cuándolas, nosotros, tan solo como dato para estudios ulteriores y sin tratar de deducir consecuencias de las mismas.

Siendo el bazo considerado, generalmente, como un órgano destructor de hematíes y aumentando, como se comprende, el número de eritrocitos en los animales esplenectomizados, á priori, podía suponerse que la inyección de cacodilatos, en este caso, produciría un aumento aun mayor, pero los experimentos de los mismos Widal y Herklen han demostrado lo contrario. A varios conejos se les extirpó el bazo y al cabo de algunos días el recuento de los glóbulos rojos acusó la elevada cifra de 6.000.000 por mil. cub., como efecto de la operación. Inyectando á estos animales el cacodilato sódico el

número de hematíes fué descendiendo hasta llegar á la cifra normal, de modo que en estos casos el medicamento ha regularizado el número de eritrocitos, contra lo que era de prever.

La dosificación de la hemoglobina, practicada por los mismos autores, ha indicado un aumento en la misma, pero sin llegar á ser proporcional con el aumento de hematíes, sino más bien inferior á éste. Contra tal apreciación están los datos de Zinner, de Cincinati, el cual cita el caso de una enferma que el 1 de Noviembre de 1899, presentaba una cifra globular de 3.300.000, con un 35 á 45 p°/° de hemoglobina y después de treinta inyecciones de cacodilato, el 9 de Enero de 1900, los glóbulos rojos eran en cantidad de 4.000.000 y la hemoglobina un 85 p°/°; y otro más notable aun, en el cual tres inyecciones bastaron para elevar la cifra de hemoglobina del 65 p°/° al 100 p°/°.

Por lo que toca á los glóbulos blancos Widal y Merklen, en el mayor número de casos, no han encontrado variación numérica ninguna, ni aun en los casos de individuos leucocitémicos se ha conseguido reducir el número excesivo de aquellos. Solo como excepción han notado una ligera multiplicación leucocitaria con la particularidad de ser polinu-

cleados los nuevos glóbulos blancos. Bezredka, por el contrario, dice que á beneficio de los preparados de cacodilo ha visto aumentar el número de los glóbulos linfoides y en nuestras observaciones hemos encontrado constantemente las proporciones normales entre hematíes y leucocitos á pesar del aumento marcado de los primeros.

Las modificaciones que los preparados cacodílicos producen sobre las orinas de los tuberculosos, han sido estudiadas por Collet, en su tesis de Paris.

El volumen emitido en las veinticuatro horas lo considera dicho autor, constantemente algo mayor que el normal, en cambio Gautier y después Imbert y Badel dicen que la cantidad de orina disminuye, si se administra el cacodilato sódico por el tubo digestivo, añadiendo el primero que muchas veces se presenta albuminuria más ó menos persistente. Por lo que á nosotros se refiere no hemos encontrado variaciones en la cantidad de orina emitida, ni en el sentido de aumento ni en el de disminución, á pesar de haber empleado el cacodilato sódico por ingestión; tampoco, en ningún enfermo, hemos visto producirse albuminuria de ninguna clase.

Si las modificaciones que en la orina ejerce el

arsénico orgánico no son decisivas en lo que se refiere á su cantidad, no sucede lo mismo respecto á su composición. La cantidad de urea eliminada aumenta en todos los casos y en proporciones tales, que Dalché y Collet han visto elevarse al doble de la cantidad antes eliminada. Este aumento de urea indica una gran actividad en los cambios nutritivos, lo cual lejos de ser en detrimento del organismo, como sucede en los casos de azoturia, expresa un aumento beneficioso en las energías celulares del cual es patente muestra el mayor peso del cuerpo.

El ácido úrico presenta análogas modificaciones á las de la úrea; en algunos casos la cantidad eliminada en veinticuatro horas ha sido de un gramo y siendo la normal de 50 á 60 centígramos vemos que aquella llega al doble.

La cantidad de nitrógeno total, estudiada por Collet en dos enfermos, se ha observado aumentada de un modo notable, con la particularidad de que el aumento no guarda proporción con el de la úrea sino que es algo menor. Estudiando la relación entre el nitrógeno de la úrea y el total eliminado, vemos que en estado normal la evaluan en cantidad distinta los autores, pues Bretet la estima en 0°775 y Beyrac en 0°872, pero el término medio es de

0'814, casi el de Robin. En los dos enfermos de Collet la indicada relación, ó por otros nombres, coeficiente de oxidación ó relación azotúrica, era de 0'730 en uno de ellos y de 0'800 en el otro, antes de comenzar el tratamiento cacodílico, cantidades, como se ve, inferiores á la normal y que indican la expulsión de productos nitrogenados incompletamente oxidados, respondiendo á la decadencia en la actividad de los cambios nutritivos. Después del tratamiento las cifras se elevaron, llegando á ser de 0'940 en el uno y de 0'880 en el otro respectivamente, lo cual expresa una actividad tan grande en la nutrición que llega á ser superior á la normal, sufriendo una total oxidación y por lo tanto un aprovechamiento completo, casi todas las sustancias nitrogenadas que en el organismo se encuentran.

De los elementos inorgánicos de la orina, los cloruros son eliminados también en cantidades mayores, de modo que siendo la cantidad normal de 9 á 13 gramos por día, término medio 11, se han llegado á eliminar 15, 20 y más gramos. Estas cifras pueden explicarse por la mayor ingestión de alimentos por parte del enfermo después de estar sometido al ácido cacodílico, ya que sabemos que en la dieta

se elimina una cantidad escasa de cloruros, en cambio, éstos abundan después de una comida opípara. La cifra de los fosfatos era de gran importancia el conocerla, en primer lugar por el gran papel nutritivo de los mismos y luego por la gran frecuencia de la fosfaturia en los tuberculosos. El tratamiento cacodílico obra, en este punto, como regularizador de la pérdida de los mismos. En los casos en que la eliminación era excesiva, se ha visto la cifra retroceder hasta la normal, lo cual no tiene nada de extraño dada la relación inversa en que suelen encontrarse en la orina los fosfatos y los cloruros y sabiendo que estos últimos aumentan. En los casos en que la cifra de los fosfatos ha aumentado con la medicación, era que los enfermos los eliminaban en cantidad inferior a la normal, de modo que la verdadera fosfaturia, la fosfaturia absoluta, ó sea, la eliminación de los fosfatos en cantidad mayor á los tres gramos diarios, no se ha presentado nunca, ni durante ni después del tratamiento.

Con esto damos por terminado cuanto se refiere á los efectos que la medicación cacodílica produce en los tuberculosos.

Valor clínico y significación terapéutica de la medicación cacodílica.

Al considerar el conjunto de hechos que forman el inventario de los principales efectos que en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar se han obtenido de la medicación cacodílica, surgen, de modo natural, dos cuestiones de trascendencia. La primera se refiere al valor que debemos dar á dicha medicación, como medio antituberculoso, y la segunda, á cuál sea la significación terapéutica de la misma, es decir, si se trata única y exclusivamente de una forma más cómoda de administración del arsénico, ó en caso contrario explicar el porqué de la diferencia en el modo de actuar.

¿La medicación cacodílica es un remedio seguro y que en breve plazo cure la tuberculosis pulmonar? Si no queremos incurrir en exageraciones debemos contestar negativamente á esta pregunta. El arsénico orgánico, bajo la forma de ácido cacodílico, es un gran recurso, si se quiere el mejor de cuantos conocemos para el tratamiento de la pneumofimia, pero no es un antídoto, hablando en términos figurados, de esta afección. Para ser considerado como tal sus resultados deberían obtenerse siempre ó cuando

menos, empleándolo en tiempo oportuno; debiendo no solo detener el mal, sino restablecer en su integridad los órganos lesionados y esto, por desgracia, no sucede siempre con la medicación cacodílica. Muchos son los casos en que se consigue ver al enfermo restablecido después de un tratamiento perseverante y prolongado, pero hay otros en que, por condiciones especiales del sujeto, ó por lo adelantado de la enfermedad, ningún efecto ventajoso obtenemos con esta medicación. Al exponer las indicaciones, hemos citado los casos en que podíamos esperar un buen resultado y esta misma circunstancialidad de aplicación nos indica que el medio terapéutico que estudiamos no es un remedio absoluto, específico, con el cual estemos seguros de salir victoriosos en todos los casos. La razón de esto es casi inútil repetirla: en todo proceso infeccioso dos elementos han de fijar nuestra atención, el agente por un lado, el terreno por otro. Si un medio cualquiera no combate los dos á la vez no puede considerarse como específico, ni como radical en todos los casos; si solo se dirige á uno de ellos, tendrá mayor ó menor importancia según la valía del que modifica, pero siempre deberá considerarse como un agente transitorio en

su aplicación, en espera de otro que permita cumplir la indicación completa.

¿Quiere esto decir que la medicación cacodílica no representa ninguna adquisición positiva en la terapéutica de la tuberculosis? De ningún modo. Repásese la lista de sus efectos en este padecimiento, comparándola con la de cualquiera de los medios más recomendados y se verá que ninguno de estos reune á la inocuidad, la influencia decisiva que sobre los principales fenómenos morbosos tiene el cacodilo. Ningún síntoma de los que más amenazan la vida del enfermo deja de estar influido por este medicamento; el aumento del apetito y del peso del cuerpo, la disminución de la temperatura y de los sudores, la facilidad en la respiración, el aumento de glóbulos rojos, etc. constituyen prueba plena de su eficacia y si en la actualidad, el trípode sobre que descansa la terapéutica de aquella afección se representa por el reposo, la sobrealimentación y la medicación sintomática, como esta última se cumple, casi por entero, con la medicación que estudiamos, no podremos menos de colocarla en primera línea entre nuestros recursos terapéuticos. Por otra parte,

el empleo de la medicación cacodílica no excluye el de otros medios que puedan coadyuvarla y aun complementarla, en los casos en que sus efectos sean insuficientes para impedir el desenlace fatal de la afección; aun en el caso de no curar, no perjudica en modo alguno al enfermo, en una palabra, en el momento actual no poseemos ningún agente capaz de modificar tan beneficiosamente á los tuberculosos, permitiendo en muchos casos obtener la curación absoluta, como el ácido cacodílico.

En cuanto á si estos compuestos representan ó no, únicamente un medio más cómodo y menos peligroso de la medicación arsenical, las opiniones están divididas. Renaut en su comunicación á la Academia de París, decía que los efectos terapéuticos de los cacodilatos parecen confundirse con los producidos por las inyecciones rectales de arsénico, bajo la forma de licor de Fowler. Gautier, por el contrario, cree que son lo bastante diferenciados para considerar á la medicación cacodílica como independiente. Para fundamentar su opinión cita el hecho de las dosis masivas, de más de un gramo, que han podido administrarse á los enfermos sin los inconvenientes de la medicación arsenical y al hablar nosotros de la eliminación de estos preparados

hemos citado los experimentos de Pagel que demuestran la escasa toxicidad de los cacodilatos, á pesar de la gran cantidad de arsénico que contienen. Es decir, que ante las mismas cantidades de arsénico, el organismo reacciona de modo muy distinto según esté aquel bajo la forma orgánica ó formando un compuesto mineral. Esta acción diferente según la forma química, no es exclusiva del arsénico, sino que la presentan muchos otros cuerpos. El nitrógeno, por ejemplo, administrado á un animal bajo la forma de sales amoniacales ó de aminas, activará la circulación y aumentará la demutrición, llegando á producir fenómenos tóxicos si tan elevadas son las dosis; en cambio si el compuesto es el nitrato potásico, el fenómeno culminante de su acción será el aumento en la secreción renal; por último, si se trata de una sustancia albuminoidea, el nitrógeno que contenga será un elemento nutritivo poderoso. Lo que decimos del nitrógeno podríamos decir del fósforo, según se trate del blanco ó del rojo, ó de sus compuestos hipofosfitos, fosfatos, etc. Es más, á pesar de tener dos sustancias análoga composición química, no implica este hecho similitud en sus efectos sobre nuestro organismo y para no citar otro ejemplo tenemos el de la quinina y la quinidina, sustancias isómeras, á pesar de lo cual

es activa la una é inerte la otra en nuestra economía. No es de extrañar, por lo tanto, el que siendo el ácido cacodílico un compuesto arsenical, sus efectos son distintos de los obtenidos con las preparaciones de aquel metaloide hasta ahora conocidas.

¿Existe una explicación racional que nos dé cuenta de esta variabilidad en los efectos? El mismo Gautier se ha encargado de darnosla. Con su discípulo Scolonoboff había encontrado ya el año 1875, que el arsénico administrado á los animales á dosis semi-tóxica, se condensa en los centros nerviosos, en donde puede encontrársele en cierto período pasado el cual es eliminado por el hígado, el intestino y las mucosidades bronquiales, deduciendo, en vista de ello, que el arsénico tiende á sustituir parcialmente al fósforo en las lecitinas y nucleinas fosforadas que se encuentran en gran cantidad en el sistema nervioso, glóbulos blancos y en general en el nucleo de todas las células. En nuestros días se ha confirmado que análogos hechos ocurren administrando el arsénico á dosis terapéutica, principalmente el de la fijación en los tejidos ricos en fósforo.

Las investigaciones del doctor Bezredka (1) han

(1) Bezredka. - Du rôle des leucocytes dans l'intoxication arsenicale. - Annales de l'Institut Pasteur, 1899, pag. 48 á 209.

demostrado, por otra parte, que el arsénico pasa por un estado intermediario antes de fijarse en el tejido nervioso y en el núcleo de las células, de cuya transformación se encargan los leucocitos, en los que abundan las nucleinas fosforadas. Introducido el arsénico por cualquier vía y bajo cualquier forma, es absorbido unicamente por los leucocitos, de modo que ni los demás elementos hemáticos, ni el mismo plasma lo contienen. Una vez absorbido, los glóbulos blancos lo asimilan transformándolo en un compuesto orgánico y es bajo esta forma como actúa sobre las células de la economía y en particular sobre los centros nerviosos. Dos hechos existen que demuestran la transformación en nuestro organismo del arsénico mineral en arsénico orgánico, el primero fué observado por Selmi el año 1880 y estriba en que dando á un animal, el acido arsenioso á dosis elevadas, pero sin llegar á ser mortales, y examinando después las orinas, se encuentra en ellas el arsénico bajo forma orgánica, notándose al mismo tiempo que el fósforo es eliminado en mayor cantidad y bajo la forma de una ptomaina, en cuya observación queda probada la sustitución del fósforo por el arsénico en nuestros tejidos, al mismo tiempo que la forma orgánica adoptada por el últi-

mo al verificar la sustitución.

La otra prueba se debe al mencionado Bessedka, el cual determinando con toda escrupulosidad la dosis mortal de arsénico en estado inorgánico, para una especie zoológica determinada, cuando aquel penetra por la vía hipodérmica ó estomacal, ha visto que basta la centésima parte de esta dosis para matar al animal, cuando aquella se pone en contacto directo de los centros nerviosos. Vemos, pues, que el arsénico mineral que no ha sido modificado por los leucocitos es cien veces más venenoso que el que llega á los centros nerviosos después de asimilado y organizado por los glóbulos blancos y por lo tanto, no será indiferente introducir en nuestra economía dicho metaloide bajo forma orgánica, es decir, en la que existe en la célula linfática ó su análoga, la que constituye el ácido cacodílico, ó introducirlo en forma de compuesto mineral. Por estas razones nos explicamos la inocuidad de la medicación cacodílica, así como la potencia que puede desplegar en los casos, al parecer, menos propicios.

Al obrar el arsénico orgánico excitando, á dosis terapéutica, el núcleo de las células nerviosas, tiende á activar su vitalidad, su reproducción, su rejuvenecimiento,

pues es una ley fisiológica que todo órgano moderadamente estimulado reacciona desarrollándose y reproduciéndose y este es precisamente el resultado apetecido en todas aquellas enfermedades que, cual la tuberculosis pulmonar, se acompañan de un proceso de desasimilación exagerado, ya que el sistema nervioso, en estado de decadencia, estimula en demasía las funciones de desasimilación hasta el punto de convertirlas en una amenaza para la vida del enfermo. Con este entendido, comprendemos perfectamente la poderosa influencia que el arsénico orgánico ejerce sobre la regeneración de todos los tejidos, como lo ha demostrado Ch. Giés en sus observaciones sobre el acrecentamiento del tejido óseo merced á estos preparados; Widal y Merklen en el rápido aumento de los glóbulos rojos de la sangre; Berredka en la misma acción ejercida sobre los glóbulos linfoides, productores de las protaminas de Kossel, consideradas hoy como los primeros términos de la formación de los demás elementos albuminoideos, siendo, además, aquellas uno de los principios constitutivos esenciales de todos nuestros tejidos; por último, cuantos prácticos han empleado los preparados cacodílicos señalan el aumento rápido y considerable del

pero del cuerpo de los enfermos.

Pero el arsénico orgánico juega otro papel en su acción bienhechora. Armando Gautier ha establecido que los principales medios de que se vale el organismo para deshacerse de los tóxicos microbianos, causas directas de los desórdenes morbosos, son: la eliminación, principalmente por medio de la orina y de las secreciones cutáneas, y luego la oxidación de aquellos productos; podría añadirse la fagocitosis, pero si nos atenemos á los datos de Portier (1) este mecanismo no es más que una forma particular de la oxidación, ya que, según dicho autor, el fermento oxidante se encuentra localizado únicamente en los leucocitos. La medicación cacodílica excitando la reproducción de los glóbulos blancos, en particular de los polinucleados, que nos desembarazan de las bacterias infecciosas y de sus productos, al mismo tiempo que aumentando prodigiosamente el número de los hematíes, representa el medio por excelencia que, regularizando las oxidaciones, sanea incesantemente la sangre y los tejidos.

(1) Portier - Tesis de París, 1898.

Este conjunto de acciones que provoca el arsénico bajo la forma orgánica de cacodilo, por un lado la reproducción activa en todos los tejidos y por otro el saneamiento de los medios orgánicos infectos, bastan para definir su papel en la terapeútica en general y en la antituberculosa en particular. Es un excitante de la nutrición, de la asimilación, de la regeneración de los tejidos y de los principios albuminoideos fundamentales, lo cual unido á su escasa toxicidad le convierte en uno de los más poderosos agentes terapéuticos. (1).

Vías de administración, formas farmacológicas y dosis.

Estudiados los efectos que en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar se han obtenido de las preparaciones de cacodilo, veamos las vías de administración, las dosis y las formas farmacológicas en que deben ser administradas para obtener el efecto apetecido y evitar inconvenientes que podrían sobrevenir de no hacerlo del modo adecuado.

---

(1) Armand Gautier - Emplois thérapeutiques de l'acide cacodilique et ses dérivés.

Tres son las vías escogidas para administrar el arsénico orgánico y que por el orden que se ha seguido en su aplicación, han sido: la vía gástrica, la vía rectal y la vía hipodérmica. Sea cualquiera la escogida, conste, para no repetirlo, que el compuesto de más aplicación es el cacodilato sódico.

La ingestión fué la primera forma usada tanto por Danlos, como por Gautier, que pueden considerarse como los iniciadores de la medicación. Danlos empleó esta vía en el tratamiento de las dermatosis, usando el fármaco á dosis verdaderamente exageradas, pues llegó á dar á sus enfermos 80 y más centígramos por día. A pesar de esto, dicho autor no indicó inconvenientes graves de la administración por la vía gástrica, como tampoco los indicó Gautier en sus primeros casos, si bien hay que reconocer que el último empleó el medicamento en dosis mucho menores. Posteriormente, el mismo Gautier ha sido el más acérrimo detractor de esta forma de administración, redactando una lista tan grande de inconvenientes, que, de ser ciertos en todos los casos, contraindicarían en absoluto la tal vía. Los principales inconvenientes que se le han

atribuido son: el olor aliáceo que despide toda la piel y con mayor intensidad el aliento, olor que continúa aun después de abandonar el medicamento; pesadez estomacal y en algunos casos calambres de esta víscera; desórdenes intestinales, representados por cólicos violentos y en algunos casos diarrea; disminución de la orina, que aun en los sujetos de riñón sano y mucho más si su permeabilidad no es perfecta se presenta albuminosa y cuyo caracter puede persistir; sensación de fatiga general, etc.

Estos hechos han sido explicados gracias al estudio químico que de los cacodilatos han hecho Imbert y Astruc, los cuales han encontrado que durante la cristalización del cacodilato sódico, las soluciones primitivamente neutras, se disocian dando lugar á una sal ácida. El ácido cacodílico sometido in vitro á la acción de los agentes reductores se trasforma en parte en óxido de cacodilo, cuerpo que como hemos indicado ya, tiene un olor aliáceo y es venenoso. Ahora bien, ingeridos los cacodilatos, encuentran en el tramo digestivo múltiples agentes reductores, microbianos los mas, los cuales trasformarían parte del ácido en óxido de cacodilo:

Este cuerpo es el que por acción de contacto produce los trastornos gastro-intestinales y como cuerpo volátil se elimina por la piel y la mucosa de los pulmones produciendo el olor aliáceo del aliento y de la superficie cutánea, además, eliminándose en parte por el riñón produciría la albuminuria. Una explicación análoga han dado Hayem y Danlos de aquellos efectos.

Contra este modo de ver se pronunció primero Dalché, el cual indicaba que muchos de sus enfermos pudieron tomar el cacodilato sódico, por ingestión, durante veinticuatro y treinta días consecutivos sin presentar el menor accidente. Pero el que con mas valentía contra la tal opinión ha protestado, ha sido Grasset, de Montpellier, el cual presenta dieciseis enfermos tratados por el cacodilato sódico en ingestión, sin que ninguno presentara el olor aliáceo, ni fenómenos de intolerancia gastro-intestinal, alegando que tampoco puede acusarse á las dosis administradas, por cuanto su colega Brousse lo prescribe á las dosis de 25 á 30 centígramos por día, sin inconveniente y uno de los enfermos de Grasset que, por error, ingirió 50 centígramos en 24 horas, durante tres días consecutivos, ape-

nos experimentó accidente alguno.

Según nuestras observaciones, á pesar de la opinión de Granet, la dosis tiene una importancia grande en la producción de fenómenos de intolerancia, cuando el cacodilato sódico se administra por la boca. En la mayoría de los casos en que hemos tratado de forzar la dosis, llegando á ser ésta de diez centígramos por día, se han presentado aquellos, acusados principalmente por cólicos intestinales; por el contrario, á la dosis de 5 centígramos diarios y con los pasos convenientes en la medicación, no registramos más hecho de intolerancia que el que forma el objeto de la observación primera de este trabajo, en el cual á los dos días, se presentó una enteralgia violenta y el olor aliáceo, cosa explicable, hasta cierto punto, dado el estado de intolerancia digestiva en que se encontraba el sujeto; exceptuando este caso y con la dosis indicada, nunca hemos obtenido ó no hemos visto presentarse fenómenos desagradables que nos indicaran la intolerancia al medicamento.

Las dosis que por la vía gástrica se han administrado y el tiempo que la medicación debe continuar

se, han sido distintos según los autores que han empleado los compuestos de cacodilo. Danlos, en el tratamiento de las dermatosis, acepta como dosis media en el hombre la de 40 centígramos á 60 centígramos por día y en la mujer la de 30 á 40 centígramos, diciendo que estas dosis pueden continuarse durante muchos días sin inconveniente.

Armando Gautier, en sus primeros casos, empleó dosis de tres á cinco centígramos diarios durante una semana, reposo de otros siete días y otra semana de medicación, etc.; el medicamento se tomaba mezclado con la leche. Leprince aconseja iniciar el tratamiento con dosis de cinco centígramos, pero dice, al poco tiempo duplicarla, es decir, diez centígramos, prolongando los períodos de medicación de 12 á 15 días. Dalché prescribe cinco centígramos diarios, en un período de 20 á 25 días. Por último Grasset, de dos á cinco centígramos diarios durante ocho ó diez días y luego un descanso de igual duración.

En cuanto á las formas farmacológicas de la vía gástrica, la gran mayoría de autores, entre los cuales figuran Granet, Dalché, Bezançon, Leprince y el mismo Danlos, recomiendan la forma pilular ó la de gránulos. Dan-

los que ha empleado también las soluciones, da para estas la fórmula siguiente:

Acido cacodílico neutralizado	2 gramos.
Ron	20 gramos.
Agua destilada	60 gramos.
Esencia de menta	I ó II gotas.
Jarabe de azucar	20 gramos.

Representando cada cucharadita de café de esta mixtura diez centígramos de ácido cacodílico.

En nuestra práctica hemos empleado el cacodilato sódico á las dosis de cinco centígramos diarios, como fórmula general y en muy raros casos la hemos disminuido, continuando la medicación de unos ocho á diez días, dando luego al enfermo un período de descanso de duración análoga. La forma de elección ha sido la pilular por dos razones; la primera, es que las soluciones, aun hechas con agua destilada y esterilizada, no se conservan mucho tiempo, ya que algunas veces se forman en ellas unos copos blancos que indican su impurificación, pero si este inconveniente es fácil de subsanar prescribiendo solo para dos ó tres días, no sucede lo mismo con el segundo ó sea

la dosificación. Las cucharadas, jícaras y demás medios que se emplean comunmente para dosificar las soluciones, son medidas muy variables y cuando se trata de un medicamento cuya escrupulosa dosificación sea necesaria, creemos ser preferible recurrir á las píldoras, siempre que la sustancia pueda adoptar esta forma. Las píldoras, en número de tres al día, se ingieren á la hora de las comidas.

Como ejemplo de algunas de las fórmulas que hemos empleado citaremos las dos siguientes; la primera usada en un caso de tuberculosis, con manifestaciones antiguas de escrofulismo y la segunda, en el enfermo que forma el objeto de la observación tercera de la presente memoria:

Cacodilato sódico 50 centígramos.
Metavanadato sódico 5 centígramos.
Extracto de fucus vesiculosus 3 gramos.
H. s. a. 30 píldoras iguales.

Cacodilato sódico 25 centígramos.
Benzoato de guayacol } aa. 1,50 gramos.
Masa pilular cinoglosa }
H. s. a. 15 píldoras iguales.

Tres de estas píldoras, dosis diaria, contienen cinco centígramos de medicamento.

En los casos en que por condiciones especiales, la forma pilular no ha sido aceptada, hemos empleado las soluciones, simplificándolas en lo posible para evitar su alteración. Una de ellas es la siguiente:

Agua destilada	150 gramos.
Cacodilato sódico	20 centígramos.
Tintura de genciana	2 gramos.
Glicerina	25 gramos.

M.

Para tomar una cucharada grande en cada comida. Las tres contienen cinco centígramos de cacodilato sódico, calculando la capacidad de cada una en quince gramos.

Como advertencia final diremos, que para evitar la intolerancia por la vía gástrica se ha recomendado el empleo de las aguas alcalinas para neutralizar la acidez del fármaco y Gautier aconseja el empleo simultáneo del yoduro potásico.

La vía rectal era la empleada por Renaut,

de Lyon, para la administración del arsénico en la tuberculosis, de modo que al adoptar el cacodilato sódico con el mismo objeto, lo empleó en enemas, diciendo en su comunicación á la Academia de Medicina de París, que dicho cacodilato era la sustancia de elección para las inyecciones rectales de arsénico, ya que carece de acción irritante sobre la mucosa del recto; además, por esta vía se rejetaba el estómago é intestinos, cuya integridad de tan capital importancia es en la pneumofimia.

Los adversarios de la administración del cacodilo por el tubo digestivo, han objetado á esta vía el no impedir la reducción parcial del medicamento y por lo tanto, los fenómenos de intolerancia, además de que el enfermo la rehusa fácilmente y la absorción no es por ella muy segura.

Las soluciones empleadas por Renaut son dos, una débil y otra fuerte. La primera se formula:

Agua destilada	200 gramos.
Cacodilato sódico	25 centígramos.

m.

y la segunda:

Agua destilada 200 gramos.
Cacodilato sódico 40 centígramos.

m.

Cada inyección rectal contiene cinco centímetros cúbicos de una de las dos soluciones, equivaliendo á seis miligramos del medicamento si se emplea la débil y á un centígramo si la fuerte. Es casi ocioso indicar que cada enema medicamentoso debe ir precedido de otro con agua, para limpiar la ampolla rectal.

El modus administrandi es el siguiente: durante los seis primeros días de tratamiento, dos inyecciones diarias; los diez siguientes, tres; descanso de tres á cinco días y nueva serie de inyecciones.

Se prince fabrica supositorios rectales conteniendo cada uno de ellos cinco centígramos de cacodilato sódico.

En nuestra práctica no hemos nunca acudido á esta vía tanto por la inseguridad en la absorción completa del medicamento, como por la repugnancia que han mostrado los enfermos al serles propuesta.

La vía hipodérmica fué empleada por primera vez en una enferma tuberculosa de Gautier, á la

cual, dosis mínimas de arsénico, bajo la forma de licor de Fowler, habían producido una anorexia completa y que además, por efecto de la enfermedad, presentaba una intolerancia gástrica marcada; para respetar el tubo digestivo se acudió á las inyecciones subcutáneas, con excelente éxito. Posteriormente, aquel mismo autor se ha declarado tan partidario de este modo de administración del arsénico orgánico que ha llegado á proscribir todos los demás, diciendo, con exageración manifiesta, que renunciar á la vía hipodérmica para administrar los cacodilatos por la boca, es querer trasformar en un producto venenoso un cuerpo inofensivo en el primer caso.

Varios autores comparten con Gautier este modo de ver, si bien con menos exclusivismo y entre ellos Daulos, Hayem, Hirtz, Rendu; en cambio otros como Renaut, Grasset y Dalché, si bien reconocen la supremacía de la vía hipodérmica sobre las demás, la consideran como de una aplicación excepcional.

Nosotros la hemos empleado en muchos casos; creemos que siempre que nos convenga obrar rapidamente, lo propio que cuando queramos respetar las vías digesti-

vas, es la mejor; es la única á que acudimos al presentarse intolerancia al medicamento, por idiosincrasia del enfermo; por último, en ella la absorción, podríamos decir, es matemática, pero á pesar de todas estas ventajas no nos resulta práctica. Siendo el tratamiento cacodílico de larga duración, el número de inyecciones llega á ser considerable, muchos enfermos, sobretodo del sexo femenino, renunciarían á una medicación que les obliga á sufrir tan gran número de picaduras y en muchos casos ponen al médico en la alternativa de suspender el fármaco ó cambiar la vía de administración; esto aparte de que el empleo de medicamentos por la vía hipodérmica necesita la cooperación constante del facultativo, cosa no siempre posible en la clínica particular. En resumen, pues, consideramos á la inyección subcutánea como un medio de recurso, no como el método general y mucho menos, el único, de la administración de los cacodilatos.

Las dosis que por esta vía se administran, son casi las mismas de las vías gástrica y rectal. Gautier indica la de cinco centigramos en una sola vez cada día, pudiendo duplicarla sin inconveniente, formando

períodos de ocho á diez días de tratamiento, seguidos de épocas de descanso de igual duración. Nosotros hemos empleado las inyecciones en series de cinco á seis en días alternos, conteniendo cada una cinco centígramos del medicamento; descanso de siete á diez días y nueva serie de inyecciones en número igual ó menor, no habiendo notado inconveniente alguno con este método.

Generalmente la inyección es indolora por completo y nunca hemos visto producirse ningún fenómeno de irritación local, siendo las regiones preferibles para practicar aquella, la hipogástrica, la glútea y los vacíos; nosotros hemos empleado también el dorso, á cada lado de la línea formada por las apófisis espinosas, análogamente al método de Lang con el aceite gris para el tratamiento de la sífilis. Es necesario aseptizar perfectamente la región antes de inyectar el medicamento y con objeto de que la operación sea indolora y se absorba por completo la sustancia, practicamos la punctura profundamente.

En cuanto al modo de formular estas inyecciones, es distinto según los autores. La primera fórmula de Gautier es como sigue:

Acido cacodílico puro 5 gramos.

Satúrese completamente con carbonato sódico y añádese:

Clorhidrato de cocaina 8 centígramos.

Creosota (disuelta en 8 gr. de alcohol) V gotas

Agua destilada y hervida C. s. para formar 100 c.c.

Cada centímetro cúbico de esta solución contiene cinco centígramos de ácido cacodílico y Gautier le había añadido la creosota con objeto de evitar su alteración.

Posteriormente, el mismo autor ha reconocido como defectuosa esta fórmula ya que si la solución sirve para tan gran número de inyecciones, á pesar de la creosota, se forman en aquella depósitos granulosos y negruzcos. Para evitar este inconveniente ha dado la segunda fórmula:

Cacodilato sódico puro 6 gramos 10 centígramos.

Alcohol fenicado X gotas.

Agua destilada 100 gramos.

m.

Hágase hervir breves momentos, restablézcase el volumen de 100 c.c. y viértase en un frasco esterilizado.

Cada centímetro cúbico de la solución corresponde á cinco centígramos de ácido cacodílico.

Danlos para hacer indolora y al mismo tiempo antiséptica la solución, se vale de la fórmula anestésica de Schleich y formula:

Cacodilato sódico	3 gramos.
Clorhidrato de cocaina	10 centígramos.
Clorhidrato de morfina	25 miligramos.
Cloruro sódico	20 centígramos.
Agua fenicada al 5 %	II gotas.
Agua destilada	C.s. para formar 100 c.c.

m.

Renaut, más sencillamente, formula una solución acuosa al uno por ciento, la cual, después de esterilizada, se coloca en tubos cerrados á la lámpara, conteniendo cada uno, un centígramo del medicamento.

Carageorgiadés en el Congreso internacional de 1900, ha propuesto el empleo del formol con objeto de que la solución permanezca clara y se conserve por mucho tiempo, formulando de este modo:

Cacodilato sódico químicamente puro	50 centígramos.
Agua destilada y hervida	10 gramos.
Formol	I gota.

m.

En nuestra práctica nos hemos valido de la segunda fórmula de Gautier y en muchos casos de la siguiente:

Agua de laurel cerezo	5 gramos.
Cacodilato sódico	25 centígramos.

m.

Esta solución reune la doble propiedad de su poder anestésico y antiséptico debido al vehículo.

En los raros casos en que por idiosincrasia del enfermo se han presentado dolores en la parte, después de la inyección, hemos añadido á la fórmula, un miligramo de clorhidrato de cocaina por cada una de aquellas.

Capítulo III.

Conclusiones.

Resumiendo cuanto dejamos expuesto, creemos poder formular las conclusiones siguientes:

1ª. - De las diferentes combinaciones que el cacodilo puede formar, la de mayor aplicación en la terapéutica de la pneumofimia, es la sal llamada cacodilato sódico ó dimetilarseniato sódico, la cual contiene doble cantidad de metaloide que el arseniato de la misma base, es soluble en el agua y fácil de conservar.

2ª. - La absorción del cacodilato sódico es fácil y completa en cualquiera de las tres principales vías de administración medicamentosa: hipodérmica, gástrica y rectal. La eliminación es rápida pudiendo demostrarse la presencia del arsénico, en la orina de la primera micción que subrigue á la administración del medicamento, verificándose la expulsión de la mayor parte del mismo duran-

te el primer día y continuando después, en cantidades mínimas, durante 20 ó 30 días. El equivalente tóxico es tan pequeño que para matar un conejo, ha sido necesario inyectar la enorme cifra de 50 centígramos de arsénico, bajo la forma de cacodilato, en diez días, no encontrándose en las autopsias depósitos del metaloide en ninguna víscera, como sucede constantemente con los compuestos minerales de dicho cuerpo.

3ª.- El empleo del arsénico orgánico en la tuberculosis pulmonar, es hijo de la falta de un medio que combata el agente causal directamente y á la gran importancia que hoy día concedemos al terreno en aquella, como en toda infección, siendo el cacodilo y sus compuestos un poderoso modificador del último elemento.

4ª.- Las indicaciones principales que pueden cumplirse con el cacodilato sódico, se encuentran en la tuberculosis pulmonar de forma tórpida, con mayores esperanzas de éxito cuanto menos avanzada se encuentra la enfermedad. En la forma erética, la medicación cacodílica requiere mayor vigilancia en su empleo y los resultados ventajosos no son tan rápidos, ni tan seguros. En el periodo

pretuberculoso los efectos de esta medicación son tan marcados que puede ser considerada en él como un específico.

5ª.- Los efectos más notables que en el aparato digestivo de los tuberculosos, se obtienen de la medicación por el cacodilato, son un aumento rápido y creciente del apetito y una mayor potencia de las funciones gastro-intestinales. La primera acción no puede ser explicada por una simple acción de contacto, como sucede en los expectorantes, sino que debe atribuirse á una mayor energía en la nutrición general.

6ª.- El peso del cuerpo de los enfermos, aumenta de una manera marcada hasta el punto que, en la mayoría de los casos, se puede calcular en uno y medio á dos kilogramos por mes de estar sujeto á la medicación arsenical orgánica.

7ª.- Los síntomas del aparato respiratorio disminuyen gradualmente, al influjo de la medicación. La tos es menos intensa y desaparecen los accesos que solían provocar el vómito; la expectoración se hace más fluida y menos abundante; por último, la disnea se amortigua y llega á desaparecer. El número de bacilos de Koch de los esputos

disminuye, si bien la desaparición completa cuesta mucho el obtenerla. Las lesiones locales sufren una regresión, con tendencia á la trasformación esclerosa, mas bien que á la calcárea.

8ª.- La fiebre de los tuberculosos, reacia á todos los antitérmicos, con los cacodilatos disminuye de una manera lenta, hasta el punto que á veces después de un mes de tratamiento sólo se consigue la rebaja de medio grado, pero observando la curva total se nota su tendencia continua al descenso.

9ª.- Los sudores nocturnos pueden ofrecer irregularidades en su desaparición, variando ésta más ó menos en presentarse.

10ª.- De los elementos sanguíneos, los hematíes no sufren alteración en su número cuando éste es normal; aumentan, en cambio, rápidamente en los casos de individuos anemiados, persistiendo el aumento la mayoría de las veces; por último, Widal y Merklen han observado que este número disminuye, acercándose al normal, en los casos de hiperglobulia por extirpación del bazo. La hemoglobina aumenta también, más la proporción difiere según los autores que

la han estudiado. Por último, los leucocitos puede admitirse que aumentan al compás de los hematíes, pero sin que se reduzca su número en los casos de leucocitemia preexistente.

11ª.- La orina no presenta variación marcada en su cantidad, sea cualquiera la vía de administración del medicamento. La urea y el ácido úrico aumentan, llegando en algunos casos al doble de la cifra normal; el nitrógeno total si bien aumenta, su proporción es algo menor á la de la urea, lo cual indica un completo aprovechamiento de las sustancias nitrogenadas. De los elementos inorgánicos de la orina aumentan los cloruros, por la mayor ingestión de alimentos, y en cuanto á los fosfatos se regulariza la cifra aproximándose á la normal.

12ª.- No podemos considerar á la medicación cacodílica como un específico de la tuberculosis pulmonar, ya que no obtenemos la curación en todos los casos, pero por sus ventajosos efectos sobre los síntomas más notables, así como por su inocuidad, debe colocarse en primera línea entre los diferentes medios que se han propuesto para aminorar los estragos que causa dicha afección.

13ª.- Los compuestos de cacodilo no deben

considerarse únicamente como un medio más cómodo y menos peligroso de administrar el arsénico, sino que constituyen individualidad terapéutica. Esta idea la comprueban los datos de Bezredka que ha demostrado la mayor toxicidad del arsénico mineral con respecto al orgánico, al propio tiempo que la acción de los leucocitos sobre el primero trasformándolo en parte en el último, además, por su acción sobre los elementos sanguíneos, contribuye poderosamente al saneamiento de la economía oxidando rápida y completamente los productos tóxicos microbianos, cualidad que es propia de los compuestos orgánicos.

14ª ll. - En la administración de los cacodilatos se han empleado las vías gástrica, subcutánea y rectal, cuya importancia relativa es la del orden en que están citadas.

15ª ll. - La vía gástrica ofrece el inconveniente de que si se fuerzan las dosis pueden sobrevenir fenómenos de intolerancia como enteralgias, olor eliáceo, etc. Para evitar estos inconvenientes deben administrarse cinco centigramos de medicamento al día, durante siete ú ocho, dando luego al enfermo un descanso de igual duración. La fórmula farmacológica preferible para esta vía, es la pilular.

16ª ll. - La vía rectal la consideramos sólo de recurso, recomendándose en ella dosis análogas á las de la vía anterior.

17ª ll. - La vía hipodérmica es la más segura y la que debe emplearse al presentarse intolerancia por la vía gástrica. La dosis de medicamento por inyección es la de cinco centígramos, practicándose éstas en series de cinco á seis en días alternos y dando después al enfermo un descanso de una semana; en casos especiales la inyección podrá hacerse diaria durante el mismo período, sin inconveniente. Las soluciones destinadas á las inyecciones hipodérmicas se conservan inalterables sin más que añadirles un antiséptico ligero, como el alcohol fenicado ó el formol, ó más sencillamente, empleando un vehículo antiséptico como el agua de laurel cerezo.

Madrid 4 de Mayo de 1901.

BIBLIOTECA
LA
FACULTAD DE MEDICINA
MADRID

Ramón Torres

Admisible

Manuel Moreno Sánchez

Admisible

F. Olóriz

Fué leida esta memoria en el dia de hoy y obtuvo la calificacion de Sobresaliente

Madrid 24 de Junio de 1901.

A. Sanchez Martin

El Sr. Pedernera

Federico Olóriz

Manuel Moreno Sánchez

E. Perez Zúñiga