

Ars Medica

Año XI

Junio-Julio de 1935

N.º 117-118

Ritmo de aplicación y dosado de los preparados arseno-benzólicos

por el doctor

Jaime Peyrí

Catedrático de Dermatología y Sifiliografía de la
Facultad de Medicina de Barcelona

A los 25 años del empleo de los compuestos arseno-benzólicos introducidos por Ehrlich en el campo de la terapéutica, deben darse ya reglas fijas, naturalmente, con la elasticidad que supone toda regla biológica y más aún si es la regla terapéutica.

Fijar el *ritmo de aplicación* y la *dosis*, no es nada que pueda determinarse para todos los casos, sino que es algo de cada caso.

Hay elementos experimentales y clínicos que pueden servir de base.

Lo que respecto a eliminación, a dosis tóxica, a capacidad esterilizante se hizo hace ya 25 años en el campo experimental.

De lo que se ha hecho de la forma y técnica de inyección es de obligación valorarlo para deducir el ritmo y la dosis.

Y queremos rehuir toda cuestión subjetiva, personal y doctrinal, para dejar expuesto lo que creemos que no puede disentirse.

GROUVEN (1), el 1910, estudió el ritmo de eliminación del arsénico, después del tratamiento arseno-benzólico y encontró que comienza por la orina, media hora después de la inyección, y dura de 4 a 6 días para la intravenosa y de 14 a 18 para la intramuscular; aun halló algo importantísimo para el problema de la simultaneidad o alternancia de medicaciones que *las fricciones mercuriales* prolongan la eliminación del arsénico y los yoduros la abrevian.

Los experimentos previos de EHRlich (2) y HATA (3), concluyeron que la dosis tolerada de arseno-benzol era de una trescentésima de gramo por 20 gramos de animal y que la dosis esterilizante era de 1/800 de gramos, por 20 gramos.

Así (se trataba de la *Therapia esterilizans magna*), con una inyección intra-

(1) GROUVEN. «Münch. med. Wochenschrift» num. 39.1910.

(2) EHRlich. «Chemotherapie von Infektions Krankheiten». Jena, 1909.

(3) HATA. «Chemotherapie der Spirilloosen». XXVII Kongress. Wiesbaden, 1910.

muscular única de 0'07 por kg. de animal se evitó la infección tripanosimiásica; pero el estado refractario desaparecía a los 35 días; esta desaparición del estado refractario se producía a los 6 días después de la infección, si ésta ha sido intravenosa.

Experimentalmente se sabía que con arsenicales antiguos orgánicos y con los arsenobenzoles usados contra los tripanosomas, cuando la dosis dada, por ejemplo, de atoxil, no era suficiente para esterilizar el organismo, reaparecían los tripanosomas en la sangre, después de haber desaparecido durante unos días, y entonces estas razas de tripanosomas que han quedado, resisten las dosis ordinarias y aún las más elevadas del medicamento.

Habla Pablo Ehrlich en octubre de 1910 (1) y se refiere al *salvarsán* en los siguientes términos: "Las dosis de 0'30 hasta de 0'50 gramos, pueden ser administradas en inyección intravenosa" — y más adelante dice: "Yo creo que en el porvenir será usada la inyección intravenosa combinada con la intramuscular." Estamos aún en la época de la inyección masiva para conseguir una terapéutica esterilizante.

Se vió pronto (a) que ni una inyección era bastante, y, además (b), que a pesar de la repetición de inyecciones, no ocurría la supuesta resistencia del organismo del parásito a la medicación salvarsánica; por lo tanto, *podía y debía* repetirse la inyección, *pero esto no significaba ya el deseo de elevar una dosis necesariamente, porque en el caso de que ésta no fuese suficiente, hubiese fracasado el medicamento.*

Quedamos entonces con L. MICHAELIS (2) que la dosis de 1 centigramo por

kilogramo de animal o de enfermo era la dosis corriente a usar.

Clínicamente ha existido un confusio-nismo respecto a ritmo de aplicación y respecto a dosis; se han olvidado de lo que había costado; los siglos de adquirir que esquematizó Fournier en tratamiento *metódico, crónico e intermitente*, siguiendo el ritmo de la enfermedad y respecto a dosis, se han olvidado del *primum non nocere*, confundiendo la palabra *eficacia* con el término de *dosis masiva*.

* * *

A) Dicho esto, veamos qué pueda deducirse seriamente para la aplicación en clínica de las cuestiones de ritmo de aplicación.

a) El *tratamiento continuo* nadie discute que sea aplicable para los *mercuriales* y los *bismúticos*; al finalizar una cura existen para estos dos medicamentos intolerancias pequeñas en los órganos de eliminación: riñón, boca y piel, que si se prolongan, fatalmente llegan a la lesión profunda del órgano enfermo; se hace preciso el reposo, es necesario cesar con la medicación y es posible que las lesiones específicas que permanecen estancadas al final de la cura, mejoran al cesar los *síntomas pequeños* de intoxicación y de fatiga de los órganos que sirven a la finalidad eliminadora.

Aparentemente, la *cura continua* es posible con los arsenobenzoles o por lo menos la prolongada, en gran número de casos; los órganos de fijación de los arsenicales (hígado, piel, sistema nervioso central), o los de eliminación (riñón, piel, boca), no aparecen enfermos, pero nosotros hemos visto trastornos de dispepsia

(1) «Deutsche med. Wochenschr.», 13 octubre de 1910.

(2) «Berliner Klinische Wochenschr.», 37-1910.

hepática, de cefaleas, de polineuritis, debidos a las curas prolongadas de arsenobenzoles, y sostenemos que tampoco con los arsenobenzoles *debe practicarse la cura continua*.

E, independientemente de estos; es preciso decir que en la sífilis, no debe olvidarse, con Fournier, que la cura debe ser *crónica e intermitente*, como la enfermedad; por cualquiera doctrina que se interprete el mecanismo de actuación de los arsenobenzoles, se hace preciso que se siga el ritmo de intermitencia de destrucción de los protozoarios de la sífilis, *exactamente tal como hace la enfermedad con sus estragos: con latencias absolutas, con latencias clínicas y con períodos de actividad serológicos o clínicos*. Todo medicamento se ha de adoptar al conocimiento de la naturaleza de la enfermedad y lo demás que se ve, que parece contradice lo dicho, son ilusiones de clínicos mal enfocados.

b) El ritmo de aplicación será *crónico, discontinuo e intermitente*, y veamos cómo actuaremos entre *dosis y dosis* y cómo interpretaremos la *terminación de la cura*.

Si la *intravenosa* es sabido que se elimina a los 6 días máximo, no debe darse ni antes ni más allá de los *seis* días; la técnica, pues, de la inyección semanal para la intravenosa, no debe persistir, 5 a 6 días; si hay motivo para esperar un *retardo* en la eliminación (debilidad renal, xerodermia, simultaneidad hidrargírica, invierno), puede hacerse la clásica inyección semanal; si hay *motivo* para esperar una eliminación normal o acelerada (verano, simultaneidad de administración del yoduro), se hará la inyección cada 4 ó 5 días.

Respecto a la *intramuscular*, sabiendo que tarda la eliminación de 14 a 18 días,

debe ser más retardada la fecha de inyección; cuando los preparados con los primeros arsenobenzoles, se recomendaba cada 15 días; los nuevos preparados para subcutánea o intramuscular (Solu-Salvarsán) debe recomendarse un poco antes, cada 8 o 10 días, por ejemplo o en enfermos con antecedentes espasmofílicos o de shock cada 5 ó 6; teniendo en cuenta que si el retardo de eliminación es algo semejante a la intramuscular, la subcutánea, por la posibilidad de reabsorción vascular y porque la cantidad masiva de inyección a los 14 días ha desaparecido, debe seguir un ritmo intermedio entre la intramuscular y la intravenosa.

c) La *cantidad de que debe constar una cura*, es imposible de prefijar: Neisser, en los comienzos, fijaba en 2 1/2 a 3 gramos esta cantidad; con el criterio actual de algunos, de *actuación semejante de cada una de las dosis*, cosa indemonstrada, ya que es sabido que las últimas dosis no actúan con la intensidad que las primeras y cesan de actuar cuando se prolonga demasiado, el tratamiento, podría alargarse lo mismo a los 3 gramos de Neisser que a los 10 en casos excepcionales; ordinariamente de 7 a 8.

Precisa decir que el fijar la cantidad total depende del curso del tratamiento y de las siguientes circunstancias: 1.^a, *insistir* hasta tanto no estén dominados los accidentes clínicos; 2.^a, detenerse al ver que estos accidentes ya no mejoran con la persistencia de las dosis, sino que se han dominado; 3.^a, *insistir* hasta la mejoría serológica, naturalmente, no hasta la curación serológica; 4.^a, *no detenerse* cuando, a pesar de la repetición de la dosis, la serología no mejora.

Esto será para la lues primaria la curación de la esclerosis inicial y la desaparición de la adenitis; la desaparición de

la roseola o la supresión de los elementos papulosos; la cicatrización del goma o la desaparición de la monoplejía.

Y la terminación del tratamiento cuando, a pesar de la repetición de inyecciones, persista la adenitis o no cicatrice el goma o no adelante la paresia.

Así, pues, unas veces será de 3 gramos, otras será de 8 ó 10.

B) Y en estos casos lo más *anticientífico* lo más *irracional*, el crimen de *lesa clínica* es el querer dominar los síntomas elevando la dosis. Es la estulticia del analfabeto que se toma la caja de píldoras para hacer desaparecer la tos de una vez; ¡que no basta con 75 centigramos; hay que dar gramo y medio!

Con lo dicho en la parte experimental y desde que no buscamos la terapéutica esterilizante magna con una inyección, las dosis deben seguir la regla de no llegar jamás al centigramo por kilogramo de peso del enfermo y aún esto en enfermos en buenas condiciones generales; descontados los anémicos, los neuróticos, los desnutridos, los afectos de otras infecciones; por esto, la dosis de 45 a 60 será la común a emplear. Naturalmente, ésta según el peso y según la edad del enfermo.

Nosotros hemos vivido, como la sensibilidad o *peso de la región hepática*, primer síntoma de intolerancia arsenical; la *cefalea*, síntoma premonitorio de la encefalitis serosa, se han tomado por insuficiencias terapéuticas y hemos vivido el aumento de estos síntomas por la dosis masiva buscada como *eficaz*, como *eficiente* y se ha visto aparecer la encefalitis serosa mortal con esta dosis de gramo y pico que buscaba dominar una pretendida lues cerebral.

Votamos con la *Kölner Salvarsan-Commission*, que concluyó que debería emplearse la dosis máxima de 60 centigra-

mos para el hombre y la de 45 centigramos máxima para la mujer y pidió que por otra parte de las fábricas no pudiesen expedirse dosis superiores a la de 60 centigramos.

C) Queda una última cuestión en resolver: el *ritmo del descanso* después de cada cura.

a) Supongamos la detención de la cura quedando síntomas activos clínicos o serológicos por resolver; es seguro que deberá utilizarse otro de los medicamentos mercuriales o bismúticos y entonces la duración de la cura será la medida del descanso de los arsenicales, a no ser que la persistencia de una intolerancia, por ejemplo, la eritrodermia, obligue a un mayor reposo.

b) No quedan síntomas clínicos ni serológicos de sífilis, ni han existido síntomas de intolerancia arsenical.

Hay quien defiende descanso pequeño de 15 días. Hay que pensar que en los casos normales, sobre todo con la intramuscular, hasta las tres semanas no se ha eliminado el arsenobenzol. Pero es casi seguro que será necesario el reposo de los órganos eliminadores y fijadores en la casi totalidad de los casos; este reposo podrá ser de 45 días, días exactos que Ehrlich-Hata consideraron como capaces de producir la inmunidad para los espirilosis después de la última inyección y éste será el ritmo de descanso máximo de los casos en que deba permitirse en la cura esterilizante de la sífilis.

RESUM

Estúdia l'autor els elements que poden servir de base per fixar el ritme d'aplicació i la dosi dels preparats arseno-benzòlics. Fa un resum dels diferents treballs portats a cap per aquest objecte. Segons ell, el tractament con-

tinuo no és ja discutit en l'ús dels mercurials i dels bismútics, però els arsenicals aparentment són tolerats; no obstant, de la mateixa manera no es deu practicar una cura contínua a pesar de tot. La cura deu ésser crónica i intermitent, exactament tal com fa la malaltia en els seus estralls, amb latències absolutes, amb latències clíniques, i amb períodes d'activitat serològica o clínics. Detalla les dosis, segons ell, precises, i estudia per fi la qüestió del ritme de repòs quin màxim serà de 45 dies en els casos en què es pugui permetre.

RÉSUMÉ

L'auteur étudie les éléments qui peuvent servir comme base pour fixer le rythme d'application et la dose des préparations arseno-benzoliques. Il réfère les différents travaux, qui ont été réalisés avec cet objet. Selon lui le traitement continu n'est plus discuté pour l'application des mercuriaux et des préparations bismuthides. Evidemment le traitement continu avec des arsenicaux est toléré, mais il ne doit pas être employé. La cure doit être chronique et intermittente, exactement selon le cours de la maladie et ses ravages, avec valles cliniques, et avec des périodes d'une activité sérologique ou clinique. L'auteur détaille la dose précise d'après son opinion, enfin il étudie la question du rythme de l'intervalle qui ne doit pas être de plus de 45 jours dans les cas qui le permettent.

SUMMARY

The author examines the elements on which can be founded the rhythmical application and the dosification of the arsenic-benzol preparations giving a summary of the different investigations referring to this subject. He is of opinion that regard to the mercurial and bismutic preparations, but that it is evidently tolerated with the arsenicals. Notwithstanding, it ought not to be applied. The treatment ought to be chronic or intermitting just as the malady itself is ravaging; with absolute latencies, with clinical latencies and with periods of serological or clinical activity. The

author gives in detail his opinion about the doses required and finally examines the rhythm of resting-time which should be not more than 45 days in cases in which it can be allowed.

RIASSUNTO

L'autore studia quelli elementi che possono servire di base per fissare il ritmo di applicazione e le dosi dei preparati arseno-benzolici. Passa in rassegna i diversi lavori eseguiti a questo scopo. Sostiene che sebbene il trattamento continuo con i mercuriali e bismuto non da luogo a discussione, quello con gli arsenicali è solo apparentemente tollerato ciò che sconsiglia la cura con trattamento continuo. Questa deve essere cronica o intermittente, esattamente come la stessa malattia lo fa nelle sue distruzioni, con latenze assolute, con latenze cliniche e con periodi di attività serologica o clinica. Specifica le dosi d'accordo con il suo concetto, e in ultimo studia il ritmo di riposo più conveniente, lasciandolo in un massimo di 45 giorni in quei casi nei quali si debba permettere.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser untersucht die Einzelheiten, die als Grundlage zur Bestimmung der Behandlungsperioden dienen sollen und die Dosierung der Arsenbenzolpräparate. Er beschreibt die verschiedenen Arbeiten, die zu diesem Zwecke ausgeführt wurden. Nach seiner Meinung ist die ununterbrochene Behandlungsweise noch nicht besprochen bei der Anwendung von Queck Silber und Wismuthpräparaten, wohl aber bei den Arsenpräparaten, wo sie offensichtlich zugelassen wird; trotzdem darf man die pausenlose Therapie nicht anwenden. Die Therapie muss kontinuierlich sein, oder intermittierend, genau so wie es die Krankheit auch in ihrer Zerstörungsarbeit macht: Zeiten der vollkommenen Latenz, Zeiten mit klinischer Latenz wechseln mit Zeiten serologischer oder klinischer Aktivität. Verfasser bestimmt die nach seiner Meinung richtige Dosierung und untersucht schliesslich die Frage der Behandlungspause, die höchstens 45 Tage betragen soll, in Fällen in denen sie indicirt ist.