

ACTUALIDADES

AVANCES EN MEDICINA, 1947

Sir LIONEL WHITEY, C. V. O., M. C., M. D., F. R. C. P.

Profesor Real de Física. Universidad de Cambridge

Penicilina

EL descubrimiento de FLEMING requirió el estímulo de la guerra para que se aplicara en la práctica médica diaria. Sólo recientemente ha sido posible darse cuenta de la complejidad de una sustancia a primera vista tan sencilla. Durante 1946, han empezado a sugerirse algunas ideas plausibles en cuanto a su modo de acción gracias a resultados experimentales que demuestran que la penicilina impide el paso del ácido glutámico a través de la membrana celular de los microorganismos, privándoles por lo tanto de un material indispensable para la síntesis de las proteínas en su interior. Es sorprendente que trabajos paralelos verificados con sulfamidas hayan demostrado que éstas provocan un acúmulo anormal de ácido glutámico dentro de los gérmenes, que parecen volverse incapaces de utilizar dicha sustancia. Queda, pues, bien claro que el mecanismo de acción de estos dos grupos de sustancias es completamente distinto. Esta corta y simplificada referencia de lo que existe detrás de prescripciones actualmente cotidianas en nuestra profesión, muestra la importancia que la química ha alcanzado en la medicina de nuestros días. Al mismo tiempo, podemos ya afirmar que la penicilina, cuando se utiliza apropiadamente y en dosificaciones adecuadas es el arma más poderosa contra frecuentes afecciones y anteriormente fatales y un remedio promotor para un proceso en otro tiempo siempre infausto: la endocarditis bacteriana subaguda. Para esta última enfermedad el tratamiento debe prolongarse cuatro semanas o más, y la dosis ha de ser de medio a un millón de unidades diarias, según la sensibilidad del germen productor. Con dosis apropiadas suficientemente mantenidas, el porcentaje de mejorías alcanza del 50 a 60 por 100. Con posología insuficiente puede desarrollarse resistencia a la penicilina.

Ácido fólico

El descubrimiento de la actividad terapéutica del hígado por MINOT, ha llevado, durante los últimos veinte años, a un inmenso volumen de trabajos. A pesar de ello, todavía hoy no se conoce exactamente su modo de acción. Las preparaciones purificadas carecen de algunos factores que poseen evidentemente el hígado fresco, los extractos crudos o el hígado proteolizado, como puede establecerse a base de los resultados clínicos. La interpretación de éstos es muy difícil, y no ha sido clasificada por los químicos, a pesar del brillante trabajo experimental y de ingeniosas teorizaciones. Un nuevo eslabón en la cadena se ha forjado con el descubrimiento de las propiedades hematopoyéticas del ácido fólico, un miembro del complejo vitamínico B₁₂, conocido como un componente esencial de la alimentación, desde hace muchos años y bajo diversos nombres. El ácido fólico se encuentra en los alimentos naturales, en forma conjugada. La deficiencia orgánica en dicho compuesto puede sobrevenir a causa del escaso o nulo aporte como en la anemia macrocítica alimenticia, por imposibilidad de que se rompa la conjugación como en la anemia adisoniana, o por imposibilidad de absorber el ácido libre como sucede en el síndrome sprue. Tales deficiencias originan un tipo de anemia megaloblástica, y el efecto beneficioso del ácido fólico queda limitado a las anemias de este tipo hematológico. El ácido fólico también influencia la producción de leuco-

(*) Extracto de "The Practitioner" 159, pág. 239, 246, Octubre 1947. Traducido del original en lengua inglesa por la Redacción.

citos y de plaquetas, pero su eficacia terapéutica queda netamente confinada a los estados leucopénicos y trombopénicos de origen nutritivo.

Radioterapia

Durante mucho tiempo la radioterapia ha sido la única alternativa de la cirugía, con lo que podía combinarse para el tratamiento de los procesos malignos. Con los métodos modernos, que proporcionan nuevos y más poderosos manantiales irradiantes, con relativamente pequeñas alteraciones de los tejidos superficiales o suprayacentes, la radioterapia ha ampliado considerablemente sus posibilidades, pudiendo esperarse llegar pronto al alto grado de eficacia que ahora ya se consigue en las neoplasias malignas de la piel y membranas mucosas accesibles. El radiocobalto, por la calidad de su radiación *gamma*, ofrece posibilidades como manantial de irradiación de una intensidad cinco veces superior a la de las mayores instalaciones actuales. Pero el mayor interés se dirige a la irradiación de células específicas y de tejidos por la absorción selectiva de *isótopos radioactivos adecuados*. Por el momento este campo no es muy amplio, pues tal como señala RHOADS: «La esperanza de que los elementos inorgánicos con radioactividad provocada sean captados tan selectivamente y concentrados tan adecuadamente por las células cancerosas como por los tejidos normales, contiene una gran dosis de optimismo.» Por lo demás, sólo los radioisótopos que emiten partículas *beta* de baja energía, son utilizables para que su acción se limite a los tejidos y células específicos. Hasta el momento, tan sólo el radioyodo y el radiofósforo han demostrado poseer eficacia terapéutica. El primero es absorbido ampliamente por el tiroides, y el segundo por los huesos.

El radiofósforo se ha mostrado muy eficaz en el tratamiento de la *policitemia vera*, y es probablemente el mejor agente terapéutico para esta enfermedad (MITCHELL, 1947). Se prepara una solución isotónica de Na_2HPO_4 (15 mg. por litro), con una radioactividad inicial de aproximadamente 300 mc. por litro. Dosis de 2 a 5 mc. han originado la desaparición de los síntomas y enorme mejoría con remisión hasta de dos años, sin ninguna medicación coadyuvante. En cambio, los resultados en las leucemias no han sido favorables. En la leucemia mieloide crónica los efectos son comparables a los obtenidos con la radioterapia ordinaria, con la ventaja de que no se presenta el «mal de los rayos» (roentgenaterpia). Pero no hay prolongación de la vida, y existe una considerable dificultad en precisar la dosis correcta, introduciéndose un azar, peligroso para el enfermo. En muchos Institutos de Terapéutica Física, se tiende a suprimir el radiofósforo y continuar empleando la irradiación corriente, que permite suficiente vigilancia y menos riesgos para los pacientes. En la leucemia linfática crónica los resultados con el radiofósforo han sido moderadamente satisfactorios, pero no mejores que con Rayos X, y quizá no tan buenos. En las leucemias agudas y leucemias monocíticas no puede esperarse ningún efecto favorable. Parece improbable que el radiofósforo posea actividad en el tratamiento de las neoplasias malignas. La enfermedad de Hodgkin-Sternberg, el mieloma, los reticulosarcomas y linfosarcomas, no son más modificados por el radiofósforo que por la radioterapia clásica.

El radioyodo es valioso en el tratamiento del hipertiroidismo y en ciertas formas de cáncer tiroideo. Esto sucede porque dada la gran avidez que posee un tiroides hiperactivo concentrado, el efecto de la irradiación sobre las células que se desea afectar. Se han aportado buenos resultados clínicos, pero no es todavía posible establecer la dosis con exactitud, ni saber cuáles serán los resultados lejanos. De las neoplasias malignas sólo responden las formas menos activas. Las células neoplásicas en rápida división no absorben el yodo de manera selectiva.

Las «Mostazas nitrogenadas»

Todo adelante en el tratamiento de los procesos cancerosos es digno de atención, y el desarrollo brillante de la radioterapia durante los últimos veinte años ha sido un bello ejemplo. Pero lo básicamente interesante es la intimidad de su acción y los cambios químicos que determina, pues aquí reside la esperanza de dominar los tumores malignos en el futuro. Los cambios químicos que ocurren empiezan ahora a ser conocidos, pero ya existe suficiente evidencia de que se inhibe la síntesis de los ácidos timonucleico y ribonucleico (MITCHELL, 1943) constituyen-

tes importantes de los cromosomas en la metafase. La irradiación es, ante todo, un método, todavía grosero, de influenciar una delicada reacción química. Esto lleva inmediatamente a situar la lucha contra las neoplasias malignas dentro de la órbita de la quimioterapia, y un indicio de que esto podrá ser obtenido, lo ha suministrado el notable efecto del estilbelstrol sobre el cáncer prostático.

Nadie previó que con la invención de los gases mostaza (sulfuro de etilo diclorado, «iperita») se abriría un prometedor campo de investigación para el tratamiento de las neoplasias malignas. En la primera guerra mundial fueron observados los efectos secundarios del gas sobre el sistema hemocitopoyético, el conducto gastrointestinal y el balance de electrólitos. Pero hasta la reciente guerra no fueron propiamente apreciados los efectos citotóxicos de las nuevas «mostazas» nitrogenadas y sulfuradas. Tan pronto como se demostró que las células proliferantes eran más susceptibles que las estáticas, se mostraron claramente las posibilidades terapéuticas de estos compuestos.

Las «mostazas» sulfuradas no pueden utilizarse clínicamente debido a su intensa actividad química y a sus efectos secundarios peligrosos. En cambio, varias «mostazas» nitrogenadas ofrecen un grado utilizable de reactividad y menor acción tóxica. Dosis límite de ciertas «mostazas» nitrogenadas parecen ejercer un efecto específico sobre los núcleos celulares, en especial sobre las células en carioquinesis, que es comparable al causado por la irradiación. Las dosis mínimas inhiben las mitosis; en cambio, si éstas han empezado, el proceso se completa normalmente. Los efectos tóxicos lejanos se manifiestan especialmente en los tejidos tematoformadores, y conducen a linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, y eventualmente a depresión de la eritropoyesis.

Con las «mostazas» nitrogenadas se han obtenido resultados prometedores en la policitemia vera y en la enfermedad de Hodgkin (JACOBSON y colaboradores; 1946). En la enfermedad de Hodgkin los síntomas ceden rápidamente, consiguiéndose remisiones de incluso 18 meses. En este campo, THOMAS y CULLUMBE (1947) comunican el empleo como paliativos de dos tipos de «mostaza» nitrogenada en el tratamiento de formas extensas de Hodgkin. Señalan que los síntomas pueden mejorarse hasta cuando la radioterapia ya ha sido abandonada, pero expresan la opinión que ésta debe emplearse inicialmente, incluso cuando la respuesta terapéutica sea escasa. Hasta el momento, las «mostazas», como la radioterapia, no han conseguido curar la enfermedad de Hodgkin. Pero se ha establecido el importante principio que cambios similares a los causados por la irradiación pueden determinarse por sustancias químicas relativamente simples, abriéndose, pues, uno o varios caminos para ulterior quimioterapia. Téngase en cuenta que el campo potencial es muy amplio, que centenares de derivados esperan síntesis y valoración, y que es razonable esperar que algunos de ellos no poseen las desventajas de los empleados hasta el momento. No se han obtenido éxitos utilizando las «mostazas» nitrogenadas en el tratamiento de claros procesos cancerosos, ni en las leucemias, reticulosarcomas y micosis fungoide. En el linfosarcoma se refieren algunas mejorías.

Nuevos preparados

En 1946, McCOMBIE y SAUNDERS describen la preparación de *alkilfluorofosfonatos*. Desde entonces este grupo de compuestos ha merecido continuada atención, a causa de sus propiedades farmacológicas que incluyen un pronunciado efecto anticolinesterasa. El *Di-iso-propil fluofosfonato* (D. F. P.) se ha utilizado para el tratamiento del glaucoma y para mejorar los síntomas de la miastenia grave. En el ojo normal el D. F. P. causa una miosis prolongada con disminución de la tensión intraocular. Este efecto persiste durante mucho más tiempo que el de cualquiera de los mióticos conocidos hasta el momento, incluyendo la eserina al 1 por 100 y el bromuro de neostigmina al 5 por 100. LEOPOLD y COMROE (1946) han estudiado la actividad del D. F. P. en el glaucoma utilizando una solución del 0,05 al 0,2 por 100, en aceite de aráquida o de cacahuete. Las soluciones acuosas son inestables y se hidrolizan con facilidad. Dichas observaciones preliminares muestran que el D. F. P. permanece sólo unas doce horas en el ojo glaucomatoso, comparado con los varios días en el ojo normal. Se recomienda actualmente la instilación diaria de gotas del compuesto al 0,1 por 100 en una base oleosa, con el enfermo internado en un servicio clínico u hospitalario, y con vigilancia tonométrica, hasta

que se posea una mayor experiencia con este prometedor compuesto. El D. F. P. ha sido empleado en la miastenia grave con buenos resultados, particularmente al reducir los requerimientos de prostigmina. QUILLIAM (1947) dice que «si la promesa de utilidad del D. F. P. se comprueba ampliamente, merecerá ser colocado entre las sulfonamidas y la penicilina, como uno de los avances del siglo xx».

Se dispone actualmente de un nuevo y eficaz analgésico, relacionado con la amidona, indicándose que sobrepasa todo lo conseguido con los demás productos de este tipo hasta ahora utilizados. Los estudios experimentales muestran que, peso por peso, ofrece una actividad similar a la morfina, y que en dosis terapéuticas está casi libre de tendencia al hábito, y no produce reacciones desagradables o intoxicación a pesar de que se administre prolongadamente. Esta substancia, que puede darse por vía oral, intramuscular o endovenosa con intervalos de 3-4 horas es el *clorhidrato del 1-dl-2-dimetilamino-4:c'-5-difenil-heptano* (*Physeptone*) (THORPE, WALTON y OFNER; 1947). El producto se ha usado en un número considerable de procesos médicos y quirúrgicos, en los cuales se ha encontrado igualmente eficaz que la morfina para calmar el dolor. Los efectos parecen ser principalmente analgésicos con sólo una acción sedante e hipnótica moderada.

El sulfato de bencedrina (sulfato de anfetamina, racémica) se ha usado ampliamente en la práctica desde hace más de 10 años. Se ha encontrado recientemente que un compuesto muy cercano la *dextro-anfetamina*, tiene una acción estimulante sobre el sistema nervioso central mucho más poderosa. DAVIDOFF (1943) compara los efectos de la anfetamina con la *dextro-anfetamina* y encuentra que la última tiene una acción estimulante cerebral y psico-motora sustantiva y muy útil en estados depresivos, especialmente, pues la estimulación no se acompaña de alteraciones ilativas, irritabilidad, tensión nerviosa o excitabilidad. Esta droga parece especialmente indicada en estados de depresión asociados al ciclo menstrual, en el puerperio, el climaterio y la edad avanzada.

Enfermedades de la piel

Dermatofitosis. — Las infestaciones de la piel por fitoparásitos fueron un gran problema en las fuerzas armadas, especialmente en los países tropicales; son también comunes en la práctica civil con sus localizaciones en pies, manos, ingles y ombligo. Se conocen numerosos fungicidas, pero la mayoría provocan dermatitis que fácilmente se infectan secundariamente. Ya en 1939 PECK y colaboradores mostraron que cierto número de los ácidos grasos que se encuentran en el sudor son fungicidas y fungistáticos, y fueron los primeros en aconsejar el empleo del propionato sódico. KEENEY (1943) encontró que el ácido caprílico, el propiónico y el undecilénico son útiles como fungicidas, mientras WYSS y colaboradores (1945) tras extensas investigaciones concluyeron que los ácidos grasos de cadena larga, saturados y no saturados superan a todos los demás; tanto en la inhibición del crecimiento del hongo como destruyendo los esporos. No hay duda que las varias preparaciones de ácidos grasos representan un gran paso adelante en el tratamiento de las infestaciones por hongos; son probablemente menos fungicidas que las preparaciones anteriormente usadas pero en cambio, su acción menos irritante y más tolerable por la piel inflamada les hace preferibles a las fórmulas con azufre, ácido salicílico, ácido benzoico, timol o alquitrán. El ácido undecilénico se emplea a la concentración del 5 por 100 en una base adecuada.

Lupus vulgar. — El tratamiento del lupus tuberculoso con calciferol se considera en la actualidad suficientemente establecido para significar un notable avance en el tratamiento de una afección, en ocasiones tan rebelde.

La intimidad de los procesos orgánicos

Los futuros avances en terapéutica dependen esencialmente de un mejor conocimiento de cómo se desarrollan los procesos orgánicos. En este terreno los numerosos estudios actualmente realizados mediante los isótopos radioactivos, los llamados *indicadores*, han revelado datos interesantísimos. Pasarán muchos años hasta que este campo se haya terminado de explorar, y sus posibilidades se hallan por encima de lo imaginable. El trabajo preliminar, hasta ahora efectuado, demuestra hasta que punto, realmente extraordinario, son reemplazadas las substancias químicas que forman nuestros tejidos. Parece que en el espacio de 10

años cada molécula del cuerpo humano viviente es reemplazada por otra nueva que sintetizan las células. El carbono radioactivo y asimismo el nitrógeno, fósforo, sodio y hierro tienen como es lógico una gran aplicación en el estudio del metabolismo. El fósforo radioactivo por ejemplo ya ha revelado algo del metabolismo de los diferentes nucleótidos de las células normales y de las tumorales, y de los efectos de la irradiación, de la formación de fosfátidos en el hígado, y del origen del fósforo de la leche. El cloruro de sodio radioactivo se ha utilizado para estudiar su distribución por el torrente sanguíneo, y para medir el contenido en linfa de los órganos linfopoyéticos. El hierro radioactivo ha demostrado la preferencia de los órganos hemocitopoyéticos para el hierro derivado de los glóbulos rojos hemolizados, más bien que por el hierro suministrado por los preparados farmacéuticos que se prescriben. Esto llevará a modificar los principios en que se basa actualmente la terapéutica marcial.

Perspectivas generales

En esta breve revisión se ha insistido mucho en la importancia que la química — una ciencia exacta — desempeña en el avance de la terapéutica. En las revistas médicas de estos últimos años se destaca el gran número de artículos que señalan este punto de vista. Así el Presidente de la Royal Society (ROBINSON, 1946) pudo decir en cuanto a las relaciones de la química con la medicina: «En la actualidad el desarrollo de la quimioterapia ya no consiste en la ciega preparación de series de compuestos relacionados, para ser experimentados y clasificarlos como buenos, indiferentes o malos. Gracias a los descubrimientos de WOODS, FILDES y otros (en relación con el mecanismo de acción de las sulfonamidas) tratamos de encontrar una base racional para la quimioterapia, y sea correcta o equivocada, una hipótesis de trabajo es valiosa. Por ejemplo, el descubrimiento de la paludrina por CORD, DAVEY y ROSE, fué realizado por el estudio de las analogías en la constitución de las sustancias conocidas como activas en la malaria, así como por la hipótesis sobre el modo de acción de las mismas.»

DALE (1947) ha expuesto la historia de este particular punto de vista, en una fascinante descripción de como la idea de ERLICH, de utilizar el azul de metileno como antimalárico, puede relacionarse con el antiguo conocimiento de la acción de la quinina.

La mayor dificultad en los estudios que actualmente se efectúan reside en la química de las proteínas. La complejidad molecular y la variedad de sus complejos es extraordinaria. Sin duda en un futuro próximo serán logrados los actuales intentos de síntesis, pues es evidente que el conocimiento de los efectos de la irradiación y de la actividad de sustancias tales como las «mostazas» nitrogenadas, sólo se alcanzará cuando se conozcan más datos acerca de las distintas secciones de la molécula de las nucleoproteínas, y de los coenzimas. Y lo mismo con muchos de los prótidos fisiológicamente activos. Este trabajo avanzará con el empleo de los isótopos radioactivos, que hasta el momento se han utilizado principalmente en el campo biológico. Cuando estos dos acercamientos, el «in vivo» y el «in vitro» puedan encontrarse, las revelaciones conseguidas influenciarán profundamente el tratamiento médico.

BIBLIOGRAFIA

- AP THOMAS, M. I. y CULLUMBINE, H.: 1947. *Lancet* i. 899. — BEST, C.: 1947. *Brit. M. J.* ii. 183. — DALE, H.: (1947) *Ibid.* ii. 161. — DAVIDOFF, E.: (1943) *Med. Rec.* 156, 442. — JACOBSON, L. O. y col.: (1946) *JAMA* 132, 263. — KEENEY, E. L.: (1943) *Bull. John Hop. Hosp.* 73, 379. — LEOPOCD, I. H. y COMROE, J. H.: (1946) *Arch. Ophtal.* 36, 1. — MC. COMBIE, H. y SAUNDERS, B.: (1946) *Nature* 157, 287. — MITCHELL, J. S.: (1943) *Brit. J. Radiol.* 16, 339; (1947) *Brit. Med. J.* i. 250. — PECK, S. M. y col. (1939) *Arch. Derm. Syphil.* 39, 126. — QUILLIAM, J. P.: *Jefcsi Post Grad. Med. J.* 23, 280. — ROBERTS, J. T. y YATES, W. M.: (1947) *Ann Int. Med.* 26, 41. — ROBINSON, ROBERTH (1946) *Brit. M. J.* i. 943. — THORPE, R. H., WALTON, E. y OFNER, P.: (1947) *Nature*, 159, 679. — WYSS, O. LUDWIG, B. J. y JOINER, R.: (1945) *Arch. Biochem.* 7, 415.