

- VAN GOISENHOFEN, F., APPELMANS, R., BOSSENS, H. y VAN MOORTELE.—Las estenosis adquiridas benignas de las vías biliares.—II Congreso Europeo de Asociaciones de Gastroenterología. Madrid, mayo de 1950.
- GONZÁLEZ BUENO, C.—Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. Nut., 9, 3, 1950.
- GRIMAUD.—Tres observaciones de coledocoduodenostomía por litiasis de la vía principal.—Société de Chirurgie de Lyon, 26 enero 1950.
- GUY, ALBOT, OLIVIER, C., POILLEUX, F. y LEBAUDI, H.—Revue du Foi, 5, 293, 1949.
- HENAO, J. T.—Journ. Amer. Med. Ass., 143, 672, 1950.
- HERNANDO, T.—Práctica Médica, 96, 30, 1951.
- HICKEN, N. F. y STEVENSON, V. L.—Annals Surg., 128, 1, 178, 1948.
- JUTRAS, A. y GERNEZ, A.—Présse Méd., 5, 4, 1950.
- LAHEY, F. H. y FYRTEK, L. J.—Surg. Gyn. Obst., 91, 25, 1950.
- LE GAG, P.—Litiasis biliar y cirugía.—Société des Chirurgiens de Paris, 3 febrero 1950.
- GRASSI, A.—Ref. Méd., 28, 35, 1937.
- LONGMIRE, W. P. y SANFORD, M. C.—Annals Surg., 130, 445, 1949.
- LÖFGREN, L.—Nordisk Medicin, 3, 1, 1942.
- LEQUET, G.—A propósito del tratamiento de la litiasis biliar. Soc des Chirurgiens de Paris, 3 febrero 1950.
- MAHORNER, H.—Annals Surg., 129, 6, 1949.
- MALENCHINI, M. y ROCA, J.—Prensa Méd. Arg., 21, 4, 1950.
- MALLET-GUY y MARION, P.—Présse Méd., 35, 481, 1942.
- MALLET-GUY y JEANJEAN.—Revue du Foie, 3, 4, 193.
- MALLET-GUY, JEANJEAN y FEROLDI.—Lyon Chirurgical, 22, 174, 1947.
- MALLET-GUY, P. y BÉZES, H.—Lyon Chirurgical, 14, 419, 1949.
- MALLET-GUY y FEROLDI, J.—Acad. de Chirurgie, 18, 1950.
- MALLET-GUY, P.—Tratamiento quirúrgico de las disquinesias biliares. II Congreso Europeo de Asociaciones de Gastroenterología. Madrid, mayo 1950.
- MALLET-GUY, P. y DURAND, L.—Présse Méd., 16, 974.
- MARTELLI, F.—Archivio ital. anat. histol. patol., 22, 98, 1949.
- MASSIONE, J., LEONARD P. y VOTTON, J.—Anomalías congénitas de las vías biliares. II Congreso Europeo de Asociaciones de Gastroenterología. Madrid, mayo 1950.
- MEERESMAN.—Présse Méd., 9, 112, 1943.
- MILTON, W. y EISENSTEIN.—Surg. Gyn. Obst., 89, 49, 1949.
- MIRIZZI, P. L.—Cirugía de la litiasis biliar. Córdoba (Argentina), 1944.
- MIRIZZI, P. L.—Bol. Trab. Soc. Círg., 24, 1132, 1932. Lyon Chirurgical, 4, 1948.
- MIRIZZI, P. L.—Causas de las operaciones recurrentes de las vías biliares. XII Congreso de la Soc. Intern. de Cirugía. New Orleans, octubre 1949.
- MIRIZZI, P. L.—Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. Nut., 188, 1949.
- MIRIZZI, P. L.—II Congreso de Asociaciones de Gastroenterología. Madrid, mayo 1950.
- MIRIZZI.—Colangiografía operatoria. Academia de Cirugía de Paris, 31 mayo 1950.
- MOCK, H. E., BROWN, C. F. y DOLKART, R.—Surgery, Gyn. Obst., 66, 79, 1938.
- MORTON, G. B.—Surgery, 24, 779, 1948.
- NANU, MUSCEL y PAVEL, I.—Présse Méd., 7, 1260, 1939.
- PAGET.—Los nuevos métodos de exploración biológica de las ictericias. Valor diagnóstico y pronóstico.—Soc. Médicale et Anatomoclinique de Lille, 26 octubre 1948.
- PAVEL.—Présse Méd. 103, 1032, 1948.—Wien. Klin. Woch., 49, 1485, 1934.—Bruxelles Médical, 5, 1936.—J. A. M. A., 10, 556, 1938.
- PAVEL, I.—Diagnóstico clínico de los trastornos funcionales de la vesícula biliar y de las vías biliares. II Congreso Europeo de Asociaciones de Gastroenterología. Madrid, mayo de 1950.
- PAVLOVSKY, A. J. y FERREIRA, J. A.—Prensa Méd. Arg., 35, 1628, 1948.
- PELAYO, M. y NIETO AYESA, J.—Clin. Lab., XLIX, 269, 1950.
- PI FIGUERAS, J., ARTIGAS, V. y ANDRÉS, P.—Rev. Esp. Enferm. Ap. Dig. Nut., 8, 597, 1948.
- PI FIGUERAS, J., ARTIGAS, V. y BOFILL TAULER, P.—Informes sobre la cirugía de las afecciones del hígado, de las vías biliares y del páncreas durante los años 1948 y 1949. Anales Inst. Corachán, 2, 2, 1950.
- POORE, T. N., MARVIN, C. P. y WALTERS, W.—Arch. Surg., 59, 5, 1949.
- POSTLETHWAIT, R. W. y BRADSHA, H. H.—Southern Surgeon, 16, 437, 1950.
- PRIBRAM, B. O. C.—J. Internat. College Surg., 10, 294, 1947.
- PRIBRAM.—Amer. Jour. Dig. Diseases, 12, 1948.
- PRIBRAM, B. O. C.—Journ. Amer. Med. Assoc., 143, 1262, 1950.
- RALPH C.—Gastroenterologie, 7, 4, 1946.
- ROCHA, A.—Espasmos esfínter de Oddi.—Comunicación al II Congreso Europeo de Asociaciones Nacionales de Gastroenterología. Madrid, mayo de 1950.
- ROMANO, N.—América Clínica, 1, 82, 1948.
- RONCORONI, I.—Ann. Radiol. Diagn., 20, 224, 1948.
- SALEMBOR y LEPAN.—La cirugía biliar en el Hospital de la Charité, Service de M. Swynghedaw.—Soc. de Chirurgie de Lille, 12 mayo 1950.
- SCHÖNDUBE.—Zts. Klin. Med., 135, 542, 1939.
- SENÉQUE, J. y ROUX, M.—Présse Méd., 56, 670, 1948.
- STIEFEL.—Obstrucción coledociana por áscaris.—Clínica del Dr. Andreu Urta, Sevilla, Sesión 28 octubre 1950.
- URRUTIA, J. M.—Técnica de las operaciones derivativas en la vía biliar principal. Cirugía de la litiasis biliar, por Pablo L. Mirizzi, 1944.
- VACHON, BLONDET y BUFFARD.—Jour. Méd. Lyon, 5, 3, 1949.
- VALDÉS, U.—Rev. Gastro-Enterología Méjico, 12, 489, 1937.
- VARELA, ZUBIAURRE, VARELA y MARTÍNEZ PARDO.—Prensa Méd. Arg., 37, 13, 1950.
- WAGGONER, CHARLES y DAVID V. LE MONE.—Radiology, 53, 31, 1949.
- WALTER, H.—Annals. Surg., 130, 448, 1949.
- WALTERS, W. y MARVIN, C. P.—Archives Sur., 57, 18, 1948.
- WEBER.—Deutsche Mediz. Wochens., 17, 11, 1950.
- WESTPHAL.—Zeit. Klin. Med., 96, 1, 1924.
- WESTPHAL.—Gallenwegsfunktion und Gallensteinleide, 1925, Springer.
- WILSON, H. y GILLESPIE, C. E.—Annals Surg., 129, 6, 1949.
- WILLARD.—Congrès Internationale de la Lithiase biliaire. Vichy, 1932.
- ZECH, R. J.—Western Jour. Surg. Obst. Gyn., 57, 295, 1949.

ORIGINALES

TRATAMIENTO DEL ASMA CON MOSTAZA NITROGENADA Y CONSIDERACIONES DERIVADAS SOBRE LA NATURALEZA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS Y LA TERAPEUTICA DE DISREACCION

C. JIMÉNEZ DÍAZ, A. MERCHANT, J. PERIANES, C. LAHOZ y V. L. BARRANTES.

Hace un año comunicamos los primeros resultados del tratamiento de ciertas formas de asma bronquial con mostaza nitrogenada¹, y ulteriormente, de nuevo, algunos casos más². Partiendo de las similitudes existentes entre

la acción de la *cortisona* y *ACTH*, y las *mostazas-N*, tuvimos la idea de aplicar esta terapéutica en casos de asma intratable o con estado de mal asmático prolongado. Las relaciones que pueda haber de mecanismo entre el asma bronquial y otras afecciones consideradas como alérgicas, como aquellas que se integran en la llamada "enfermedad del colágeno", el hecho de haber sido observado efecto beneficioso con las hormonas E y ACTH en enfermedades asmáticas y haber obtenido nosotros efectos en el reumatismo inflamatorio crónico, constituyen las bases de este tratamiento.

En total, hasta la fecha, hemos tratado 17 casos, de los cuales damos algunos datos, en resumen, a continuación:

1) Es la enferma M. G., comunicada en nuestro primer trabajo, con un asma pertinaz, invencible con todos los medios empleados, que después del tratamiento quedó sin ninguna molestia, y desde entonces—hace ya catorce meses—no ha vuelto a sentir la más mínima manifestación de asma.

2) R. R., que también se comunicaba allí, en la que el tratamiento hizo desaparecer las crisis subintrantes, que la obligaban al empleo, en dosis altas, de broncolíticos, y quedó sin síntomas; así ha estado hasta cinco meses después, en que ha tenido un absceso de pulmón, que cursó curándose con penicilina, pero sin asma; últimamente ha tenido alguna manifestación, no intensa, y ha sido de nuevo tratada, encontrándose bastante bien.

3) A. S., que fué también comunicada entre las primeras, de cincuenta y cuatro años, con un asma violento y en estatus los últimos cinco meses, cuya sintomatología cedió desde el principio del tratamiento de modo impresionante; sigue siendo vista con frecuencia por nosotros, pero no ha vuelto a tener manifestaciones asmáticas.

4) La enferma F. M., de cuarenta y cuatro años, también referida entonces, que quedó sin asma posteriormente, no hemos vuelto a tener noticias suyas, y no nos consta cómo está, pero creemos que debe estar bien, porque quedó en volver si tenía síntomas.

5) Enfermo P. N., que, como relatábamos, quedó sin asma. Pasados dos meses, recidivó, aunque con mucha menos intensidad que antes.

6) El enfermo J. G., de diecinueve años, que mejoró mucho al principio, posteriormente ha mejorado más aún sin otro tratamiento; tiene leves síntomas, pero hace una vida ordinaria sin medicación calmante ninguna.

7) La enferma M. A. tuvo una gran mejoría, pero duró poco, a los quince días volvió a la anterior situación, quedando como antes del tratamiento.

8) El enfermo M. A., de veintisiete años, que tampoco mejoró entonces; en febrero del 51 ha sido tratado de nuevo, también sin resultado. Es interesante decir que este enfermo tiene una neumopatía crónica y que el aerosol con aleudrina no modifica nada su estado, lo cual es demostrativo de la organicidad esencial de su disnea, siendo por ello más explicable la falta de resultado en el tratamiento.

9) A. P. es una enferma de cuarenta años, que hace diecinueve años, en un embarazo, tuvo crisis de asma que cedieron al dar a luz, fenómeno que se repitió en ulteriores embarazos. Ulteriormente empezó ya a tener crisis fuera de los mismos, descubriéndose su sensibilidad a los cereales, polvo de harinas. Estando en estado de mal violento, se le pusieron en 13 y 14-XI-51 dos inyecciones de N-mostaza, y el estado desapareció, quedando bien. Ulteriormente tuvo un accidente de asma por sacudir un saco que había tenido harina. Más tarde no se ha repetido el accidente y se encuentra bien.

10) V. I., de cincuenta y seis años, comenzó a los cincuenta y cuatro años con asma después de una neumonía; las crisis se hicieron más frecuentes y constantes y últimamente estaba con intensas manifestaciones, sin mejorar con los tratamientos instituidos. Se le hizo, en vista de esto, un tratamiento con N₂H, dos inyecciones, los días 5 y 7-XII-50, y se quitan todas

sus manifestaciones, quedando perfectamente; se fué al pueblo y no hemos tenido noticias posteriores de él.

11) I. M., de cincuenta años, con crisis asmáticas desde los veintiséis años, que han ido evolucionando en el sentido de un estado continuo de disnea más intenso en los últimos años, con varias exacerbaciones en el curso del día. A pesar de que en la exploración encontramos numerosos datos de organicidad secundaria, se le instituye el tratamiento por su aflictiva situación. La mejoría es considerable, desapareciendo la disnea, las crisis y reduciéndose enormemente la auscultación. Y así siguió un mes, pero después ha vuelto a su situación anterior.

12) M. T., de cuarenta años, con once años de historia asmática, con mejoría en los veranos y acentuaciones grandes en los inviernos. No se descubre ninguna influencia alérgica y se le considera un asma bacteriano; no mejora nada con el tratamiento de vacunas, etc., y estando en una agravación, se le trata con N₂H, desapareciéndole desde la segunda inyección la disnea. A partir de entonces, 13-XII, se encuentra sin apenas síntomas y sin necesitar usar calmantes, que antes tenía que prodigar. Y así continúa en la última visita en 15-VI, o sea, a los seis meses.

13) M. B., enferma de cuarenta y tres años, con crisis de las más intensas que hemos observado desde hace ocho años. Se empeora siempre en los veranos, y en las exploraciones descubrimos una sensibilización a harinas parasitadas, haciéndola una desensibilización que tolera muy bien, pero al llegar la primavera última tuvo de nuevo crisis que no cedían con nada; en tal situación, y con unas crisis continuas impresionantes, se le puso la mostaza; desde la primera inyección mejoró profundamente, y a partir de la segunda se queda sin ningún síntoma subjetivo ni objetivo. El éxito del tratamiento es de los más impresionantes que hemos visto. A los tres meses la vemos de nuevo, porque ha recidivado, aunque sin aquella intensidad.

14) M. V. es una anciana de sesenta y cuatro años, con un asma intenso asentado sobre un enfisema orgánico con cifosis, etc. Solamente por la intensidad de sus síntomas, a pesar de que no esperamos nada del tratamiento, se le instituye. Le tolera bien, pero tiene una mejoría muy escasa, que solamente dura unos quince días.

15) I. G. es una enferma de cincuenta años, que a los veintitrés años, después del sarampión, empezó con las crisis de disnea y tos, que han sufrido alternativas, siendo cada vez más intensas y continuas; desde hace dos meses viene con estado asmático pertinaz. El tratamiento con N₂H suprime su situación y se encuentra muy bien. Este resultado persiste cinco meses, en que volviendo a su casa reaparecen las crisis.

16) A. G. es una enferma de treinta años, que lleva cuatro años con asma, rápidamente agravado y últimamente con crisis persistentes. En esta enferma, a pesar de que creímos que podría ser influido, no mejoró nada con el tratamiento de mostaza.

17) I. R., otra enferma similar, de treinta y cinco años, con cinco años de padecimiento, que habiendo sido tratada en una fase de acentuación, el tratamiento solamente la ha mejorado un poco, pero transitoriamente, y sigue ahora igual que antes.

Estos resultados los recogemos en el cuadro I, a continuación, en el cual señalamos con +++ la desaparición de la sintomatología asmática, con ++ una mejoría acentuada, con + una mejoría leve y con = no influencia.

CUADRO I

Resultado en 17 enfermos con asma intenso.

Enfermo	Resultado	Recidiva y tiempo
1.—M. G.	+++	No (14 m.)
2.—R. R.	++	Leve (10 m.)
3.—A. S.	+++	No (14 m.)
4.—F. M.	+++	No (?)
5.—P. N.	++	Si (2 m.)
6.—J. G.	+++	No (10 m.)
7.—M. A.	+++	Si (½ m.)
8.—M. A.	=	
9.—A. P.	+++	Leve (2 m.)
10.—V. I.	+++	No (?)
11.—I. M.	+++	Si (1 m.)
12.—M. T.	+++	No (6 m.)
13.—M. B.	+++	Si (3 m.)
14.—M. V.	+	Si (½ m.)
15.—I. G.	+++	Si (5 m.)
16.—A. G.	=	
17.—I. R.	=	

En suma, de 17 enfermos 11 (= 64,7 %) han tenido un resultado magnífico, desapareciendo toda manifestación asmática; en 3 (= 17,6 %) el resultado ha sido menos bueno, y en los 3 restantes no ha habido ninguna influencia (17,6 %) Esto en lo referente a resultados inmediatos; en cuanto a tardíos ha habido una recidiva manifiesta en el 35,2 por 100, aunque en la mayor parte de ellos la recidiva no ha sido a la misma situación anterior; ha habido cinco casos que por haberlos seguido sabemos que no habían recidivado a los seis meses; alguno de éstos recayó después, pero hay tres casos que entre diez y catorce meses que es la última visita siguen como si no hubieran sido nunca asmáticos.

COMENTARIOS.

Cabe, ante todo, hacer un paralelismo con los resultados que han sido comunicados en el tratamiento de estos estados por las hormonas E y ACTH. Después de las primeras observaciones de BORDLEY y cols.³, THORN y cols.⁴, ELKINTON y cols.⁵, ROSE⁶, HARVIER y cols.⁷, de GENNES⁸ y SPIES y STONE⁹, numerosos trabajos posteriores han sido publicados sobre el efecto de estas hormonas en el tratamiento del asma y las polinosis por RANDOLPH y ROLLINS¹⁰; CAWYER, KOELSCH, PRICKMAN, MAYTUM, LAKE y WILLIAMS¹¹, HOWARD HARVEY, CAREY y WINKENWERDER¹²; LEITH, GRAHAM y BURRAGE¹³; FEINBERG, DANNENBERG y MALKIEL¹⁴; COOKE, SHERMAN, MENZEL, CHAPIN, HOWEL, SCOOT, MYERS y DOWNING¹⁵; GLASER, SIEGEL, GOLDSSTEIN y MELTZER¹⁶, etc. Nosotros hemos tratado solamente dos casos con ACTH. La impresión obtenida por todos estos autores es similar y coincide con la nuestra; la mejoría en enfermos con mal asmático es impresionante de primera intención, pero este resultado, la mayor parte de las veces magnífico, es solamente transitorio. Que lo sea no resta, sin embargo, importancia al hecho, salvo desde el punto de vista prác-

tico, que por el momento no permite resolver el problema de los asmáticos sino en esa fase aguda por cierto tiempo, pero resta la importante significación principal del hecho, en cuanto se puede lograr con un cambio de reacción la supresión de los síntomas aun en presencia del alérgeno.

Por eso nosotros últimamente preferimos hablar de "enfermedades de disreacción" mejor que de enfermedades alérgicas; si por enfermedades alérgicas se evoca aquéllas en las que existe una sensibilización y un desencadenamiento por un alérgeno, o sea cuya sintomatología se provoca por una reacción antígeno-anticuerpo, como en la anafilaxia aguda experimental, se toma a nuestro juicio la parte por el todo. Las enfermedades alérgicas pueden, en una menor proporción, estar basadas en ese mecanismo patogénico, pero no es el único ni acaso el más frecuente. Estas enfermedades pueden mirarse desde dos ángulos de visión, el funcional y el histológico. Desde el aspecto funcional, lo que más interesa es el carácter crítico o paroxístico de las manifestaciones clínicas, que ha hecho sistemáticamente pensar que fuera de las crisis el sujeto está normalizado, y ha sido una de las razones para investigar posibles alérgenos externos desencadenantes; sin embargo, la anafilaxia tiene también su histología patológica y también la tiene el asma, como sabemos por los pocos casos en que se ha podido hacer una autopsia en sujeto muerto en la crisis asmática (HUBER y KOESSLER¹⁷; CRAIGE¹⁸; nosotros¹⁹; WINER, BEAKEY y SEEGAL²⁰). Se trata de alteraciones que son en su mayoría reversibles y pueden desaparecer; la histología pulmonar no puede ser la misma en un enfermo con asma de polen si muere en el mes de mayo o en el de enero. Desde este aspecto histopatológico hay una serie de enfermedades nunca reputadas como funcionales por la persistencia del cuadro clínico, aunque con fases de aumento y disminución, en las que el estudio histológico demuestra alteraciones en el mesenquima, principalmente degeneración del colágeno, reacción celular fibroblástica y reacción linfoide y de células mononucleares, lesiones de las paredes de los vasos e infiltrados perivasculares, cuya naturaleza alérgica puede apoyarse en su reproducción experimental por inyecciones de sueros o proteínas extrañas (KLINGE²¹, VAUBEL²², APITZ²³, ROESSLE²⁴, RICH y GREGORY²⁵, etc.). Tales enfermedades, como el reumatismo, la panarteritis nudosa, el lupus diseminado, púrpuras, etcétera, son procesos que por estos caracteres histológicos han sido considerados como inflamaciones hiperérgicas o bien como pertenecientes al grupo de "enfermedades del colágeno", asimilándose en los últimos tiempos ambos términos erróneamente. Si es cierto que lesiones similares pueden provocarse por sueros heterólogos o globulinas purificadas heterólogas, endocarditis, nefritis y panarteritis (HAWN y JANEWAY²⁶; MORE y WAUGH²⁷; EHRICH, SEIFTER y FORMAN²⁸; MCLEAN y cols.²⁹), no es menos

verdad que también pueden obtenerse por otros medios que no tienen que ver con la reacción antígeno-anticuerpo. Una histología "hiperérgica" o de afectación mesenquimal hiperreactiva o disrreactiva no corresponde siempre a una patogénesis antígeno-anticuerpo, y una disreacción reversible de apariencia puramente funcional, como el ataque de asma, tampoco.

Si con el tiempo el mecanismo "alérgico" ha ido ampliando su aplicación a la patología, se mantiene la distinción entre "enfermedad alérgica" y ese grupo de "enfermedades del colágeno" o inflamaciones crónicas granulomatosas, en las que la "reacción hiperérgica" se revela en la histopatología. La diferenciación se basa principalmente en el carácter funcional de aquéllas y el lesional de éstas, y por tanto la diferente gravedad de su evolución. En un polo se situaría la panarteritis nudosa o el lupus generalizado, con su peculiar y rápida progresión y terminación letal, y en el otro la polinosis o el asma de clima, que desaparece cuando no está presente el alérgeno específicamente desencadenante. Pero una reflexión atenta demuestra que esa separación que parece tan rotunda cuando se consideran polos tan distantes, lo es menos cuando se penetra más profundamente y se cotejan los pasos intermedios.

Nosotros (JIMÉNEZ DÍAZ, ARJONA, CASTRO y ALÉS³⁰) hemos insistido hace varios años en la posibilidad de reversión de los casos de asma crónico intratable con numerosas manifestaciones que parecen definitivas y de carácter orgánico por diversas incidencias clínicas, por ejemplo una nefritis, un mixedema, una hepatitis; asimismo siempre llamó nuestra atención la reversión inmediata que se obtiene casi siempre en el estado asmático por la provocación de fiebre, que nos llevó a estudiar los sistemas fermentativos (colinesterasa, histaminasa), pensando que la fiebre produjera alguna modificación en su actividad, de la cual resultara la desaparición del estado; la temperatura alta es capaz de inhibir el choque anafiláctico, según pudimos demostrar (ARJONA, ALÉS y JIMÉNEZ DÍAZ³¹). Esta reversión, en todo caso, nos demuestra que potencialmente una gran parte de fenómenos aparentemente orgánicos y definitivos de los que acompañan al asma no lo son, sino que se mantienen por "circunstancias especiales" en el organismo, cuyo conocimiento, decíamos, sería la vía para poder atacar definitivamente esta enfermedad. Posteriormente, HENCH³² ha llamado la atención sobre la "reversibilidad potencial de los reumatismos crónicos" por incidencias semejantes, y ésa ha sido la base del descubrimiento de la acción de la cortisona. Bajo este aspecto de la "reversibilidad", uno ve aproximarse esos dos grupos aparentemente tan distintos; si las enfermedades con "reacción histológica hiperérgica" son capaces, con toda su apariencia de definitivas, de remitir tan ampliamente, en el curso de su evolución el asma funcional se acompaña de adiciones o complicaciones que no son simple-

mente secuela dinámica, como podrían reputarse el enfisema o la hipertensión del círculo menor, sino disrreaccionales, en los tejidos. JIMÉNEZ DÍAZ³³ describió el infiltrado asmático y sus formas diferentes en la evolución del asma infeccioso, que últimamente TURIAF y cols.³⁴ describen a su vez con el nombre de "mal asmático febril con infiltraciones pulmonares lábiles"; la asociación del asma y la nefritis, panserositis, poliarteritis, etc., la hemos señalado³⁵ reiteradamente, después de RACKEMAN y GREENE³⁵ y HARKAVY³⁶, con el nombre de "asma de evolución maligna angiomesenquimal". Posteriormente, WILSON y ALEXANDER³⁷ señalaron cómo el 18 por 100 de 300 casos recogidos de periarteritis nudosa habían tenido también asma; y en fecha reciente, CHURG y STRAUSS³⁸ han publicado su estudio de 13 casos en los que se asociaban al asma grave, fiebre, hipereosinofilia, afectación vascular difusa del tipo de la panarteritis y degeneración fibrinoide del colágeno con formaciones granulomatosas.

Si todo lo anterior prueba que todas estas enfermedades, en las que hay una disrreacción alérgica en un sentido amplio, están relacionadas, y lo que les diferencia es el predominio en cada caso de lo funcional o lo orgánico, el éxito del tratamiento con mostaza nitrógeno, cortisona o ACTH confirma este concepto por su acción en uno y otro grupo de enfermedades. La tesis del espasmo funcional de los bronquios en el asma ya ha sido criticada por nosotros en otros trabajos (v. resumen en³⁹), sobre la base de estudios farmacológicos, sobre el asma experimental y observación necrópsica; últimamente, KLASSEN, MORTON y CURTIS⁴⁰ aportan una prueba ulterior al demostrar cómo la sección del vago en el hombre no modifica el calibre bronquial. Para nosotros^{19 y 41}, en el asma es fundamental, al lado de la ingurgitación sanguínea del círculo menor, el edema intersticial, punto de vista que posteriormente adoptan también otros (HALPERN⁴², WARREN y DIXON⁴³). En el estudio de asmáticos muertos con el cuadro paroxístico, WINER, BEAKEY y SEEGAL²⁰ encuentran los caracteres histológicos de la llamada "reacción de alarma".

En suma, una consideración atenta, al tiempo que prueba la interrelación existente entre estas enfermedades en las que la "disrreacción angiomesenquimal" interviene, indica que la sensibilización y desencadenamiento del tipo antígeno-anticuerpo es solamente un mecanismo de producción, pero no el único ni posiblemente lo primario, sino que por encima existe una base o nódulo de la disrreacción, que en parte es de origen genotípico, constitucional, pero se influye por otros factores, de los que solamente conocemos una parte, que facilita la sensibilización, la respuesta alérgica en lo sucesivo al sensibilizante y la repetición de la disrreacción por otros tipos de influencias, tales como las climáticas, emotivas, psíquicas, etc. Cuál sea ese nódulo debe ser el objeto principal de nuestra atención en el futuro, aunque por el

momento su existencia podamos reconocerla por la "reversibilidad" incidental o por el tratamiento con estas drogas u hormonas, verdadera terapéutica modificante de la disrreacción.

Cómo actúan estos tratamientos es todavía oscuro en su esencia; no nos sorprende la similitud de acción terapéutica conociendo cómo coinciden numerosas de sus acciones elementales (antimitóticas, linfólicas, inhibidoras de la reacción fibroplástica, incrementando la resistencia capilar e inhibiendo ciertos fenómenos de hipersensibilidad experimental, tales como el fenómeno de Arthus, el fenómeno de Schwartzman y las enfermedades por sueros heterólogos). Recientemente hemos publicado nuestras conclusiones acerca de la acción sobre la anafilaxia y el título de precipitinas, que han sido negativas⁴⁵. En los humanos, los autores que han estudiado el problema en el tratamiento de enfermos alérgicos no han visto modificarse la cutirreacción ni tampoco el título de reaginas, viéndose solamente una disminución del contenido en globulinas, gamma-globulinas principalmente (LEITH y cols.¹³, STOLLERMAN y cols.⁴⁴, VAUGHAN y cols.⁴⁶, MIRICK⁴⁷, etc.).

SUMARIO.

Se comunican los efectos obtenidos en el tratamiento del asma intratable o el estado de mal asmático prolongado por las mostazas nitrogenadas, similares, pero más persistentes, a los obtenidos con cortisona y ACTH. Los autores hacen hincapié principalmente en la significación que puede tener para el progreso futuro la reversión de estos estados por el tratamiento, fuera de toda consideración alérgica. Todo confirmaría la existencia de un núcleo de disrreacción por encima de las sensibilizaciones, que serían solamente uno de los modos de desencadenamiento; la disrreacción sería común a enfermedades de apariencia diversa. La terapéutica por E, ACTH y N₃H es, en esencia, modificadora de la disrreacción.

BIBLIOGRAFIA

- JIMÉNEZ DÍAZ, C., PERIANES, J., MERCHANT, A., LAHOZ, C., BARRANTES, V. y LAHOZ, F.—Rev. Clin. Esp., 39, 239, 1950.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Ann. Rheum. Dis., 10, 144, 1951.
- BORDELEY, CAREY, HARVEY, HOWARD, KATTUS, NEWMAN y WINKENWERDER.—Bull. John. Hopk. Hosp., 85, 396, 1949.
- THORN, FROSHAM, FROWLEY, HILL, ROGER, STAHELIN y WILSON.—New Eng. J. Med., 242, 783, 1950.
- ELKINTON, HUNT, GODFREY, MCCRARY, ROBERTSON y STOKES.—Journ. Am. Med. Ass., 141, 1273, 1949.
- ROSE.—I Conf. on ACTH, Philadelphia, 1949.
- HARVIER, TURIAP y DELBARRE.—Paris Méd., 40, 283, 1950.
- DE GENNES.—II Congr. Internat. de l'Asthme Mont. Dore, 1950.
- SPIES y STONE.—Lancet, 259, 11, 1950.
- RANDOLPH y ROLLINS.—Ann. Allergy, 8, 149, 1950.
- CAWYER, KOELSCH, PRICKMAN, MAYTUM, LAKE y WILSON.—J. Allergy, 21, 282, 1950.
- HOWARD, HARVEY, CAREY y WINKENWERDER.—Journ. Am. Med. Ass., 144, 1347, 1950.
- LEITH, GRAHAM y BURRAGE.—J. Allergy, 22, 99, 1951.
- FEINBERG, DANNENBERG y MACKIEL.—J. Allergy, 22, 195, 1951.
- COOKE, SHERMAN, MENZEL, CHAPIN, HOWELL, SCOOT, MYERS y DOWNING.—J. Allergy, 22, 211, 1950.
- GLASER, SIBEL, GOLDSTEIN y MILTZER.—Ann. Allergy, 9, 292, 1951.
- HUBER y KOESSLER.—Arch. Int. Med., 30, 689, 1922.
- GRAIG.—Arch. Int. Med., 67, 399, 1941.

- JIMÉNEZ DÍAZ, ARJONA, ALÉS y LÓPEZ GARCÍA.—Rev. Clin. Esp., 21, 105, 1946.
- WINNER, BRAKEY y SEEGAL.—Ann. Int. Med., 33, 134, 1950.
- KLINGE.—Erg. allg. Path. und path. Anat., 27, 1, 1933.
- VAUBEL.—Ziegler's Beitr., 89, 374, 1932.
- APITZ.—Virchow's Arch., 248, 46, 1933.
- ROESSLE.—Wien. klin. Wschr., 46, 609, 1932.
- RICH y GREGORY.—Bull. John. Hopk. Hosp., 72, 239, 1943.
- HAWN y JANWAY.—J. exp. Med., 85, 571, 1947.
- MORE y WAUGH.—J. exp. Med., 89, 591, 1949.
- EHRLICH, SEIFTER y FORMAN.—J. exp. Med., 89, 23, 1949.
- MCLEAN, FITZGERALD, YOUNGSHAND y HAMILTON.—Arch. Path., 51, 1, 1951.
- JIMÉNEZ DÍAZ, ARJONA, CASTRO MENDOZA y ALÉS.—Rev. Clin. Esp., 15, 2, 1944.
- ARJONA, ALÉS y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 15, 18, 1944.
- HENCHE.—Ann. Rheum. Dis., 8, 90, 1949.
- JIMÉNEZ DÍAZ.—Algunos problemas de la patología interna, Madrid, 1944.
- TURIAP, BLANCHON y CABAIL.—Sem. des Hop., 26, 1846, 1950.
- RACKEMAN y GREEN.—Trans. As. Am. Phys., 54, 112, 1939.
- HARKAVY.—J. Allergy, 14, 507, 1942.
- WILSON y ALEXANDER.—J. lab. a. clin. Med., 30, 195, 1945.
- CHURG y STRAUSS.—Am. J. Path., 27, 277, 1951.
- JIMÉNEZ DÍAZ, LAHOZ y LAHOZ.—El asma en España. Madrid, 1949.
- KLASSEN, MORTON y CURTIS.—Surgery, 29, 483, 1951.
- JIMÉNEZ DÍAZ, ARJONA, ALÉS, GRANDE, LÓPEZ GARCÍA y OYA.—Rev. Clin. Esp., 21, 207, 1946.
- JIMÉNEZ DÍAZ, ARJONA, ALÉS y SEGOVIA.—Bull. Inst. Med. Res. Madrid, 2, 207, 1949.
- HALPERN.—II Congr. Internat. de l'Asthme. Mont-Dore, 1950.
- WARREN y DIXON.—Am. J. med. Sci., 216, 136, 1948.
- STOLLERMAN, RUBIN y PLOTZ.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 76, 261, 1951.
- JIMÉNEZ DÍAZ, ARJONA y ALÉS.—Rev. Clin. Esp. (en publicación).
- VAUGHAN, BAYLES y FAVOUR.—J. lab. a. clin. Med., 37, 698, 1951.
- MIRICK.—Bull. J. Hopk. Hosp., 88, 332, 1951.

Recientemente, los Dres. ALEMANY y PLAJA, en la "Revista Iby's" (mayo-junio, 1951), comunican haber tratado cinco casos, de los cuales en cuatro obtienen un efecto momentáneo brillante, recidiando pronto en dos y más tardamente otro.

SUMMARY

An account is given of the effects exerted by nitrogen mustard therapy in refractory cases of asthma or of prolonged asthmatic conditions. The effects are similar to those obtained with cortisone and ACTH though more persistent. The authors emphasise the possible significance that the remission of these conditions caused by treatment may have for the advancement of therapeutics, regardless of all allergenic considerations. All would confirm the presence of a dysreaction centre with control over sensitizations which would be only a way of development, whereas dysreaction would be common to diseases of different appearance. The treatment with cortisone, ACTH and N₃H results essentially in modifications of dysreaction.

ZUSAMMENFASSUNG

Man berichtet über die Ergebnisse der Stickstoffsenfbehandlung bei unheilbaren oder prolongierten Asthmafällen und zeigt, dass die Wirkung ähnlich wie beim Cortison oder ACTH ist, aber länger anhält. Man macht besonders darauf aufmerksam, welche Bedeutung diese Behandlung für die Zukunft haben kann, wenn man diese Krankheiten so behandelt, ohne ihre allergische Reaktion zu berücksichtigen. Denn alles scheint dafür zu sprechen, dass es sich um eine Dysreaktion handelt, die über den Sensibilitätsfaktoren steht; letztere wären nur die auslösenden Faktoren für diese Dysreaktion.

tion, welche bei Krankheiten verschiedenster Art vorhanden sein kann. Die Behandlung mit Cortison, ACTH und N_3H ist im Grunde betrachtet eine Modifikation der Dysreaktion.

RÉSUMÉ

On communique les effets obtenus avec les moutardes azotées dans le traitement de l'asthme intraitable ou état asthmatique prolongé. Ces résultats son semblables à ceux que l'on obtient avec la Cortisone et ACTH, quoique plus persistants. Les auteurs insistent particulièrement sur l'importance que peut avoir pour le progrès futur la reversion de ces états par le traitement, hors de toute considération allergénique. Tout confirmerait l'existence d'un noyau de disréaction au-dessus des sensibilisations, qui ne seraient qu'un des moyens de déclenchement; la disréaction serait commune aux maladies d'apparence diverse. La thérapeutique par la Cortisone, ACTH et N_3H est spécialement modificatrice de la disréaction.

EPIDEMIA DE FIEBRE TIFOIDEA EN MALAGA

Resultados terapéuticos de 232 casos tratados con cloromicetina o medicamentos en que este antibiótico es el componente principal.

J. CAFFARENA SOLÁ y A. GUTIÉRREZ MATA.

Jefe de los Servicios de Medicina y Enf. Infecciosas.
Jefe Clínico de los Servicios de Enf. Infecciosas.
Málaga.

En muchas ocasiones hemos estado tentados de escribir nuestra experiencia sobre la terapéutica en la fiebre tifoidea (F. T.); muchos años en asistencia hospitalaria diaria a centenares de enfermos, testigos anónimos del fracaso ruidoso de medicamentos precedidos de engañosa propaganda comercial; al alcance de nuestra mano un ingente protocolo que fuimos incrementando día tras día, nos impulsaba a dar realidad a nuestro propósito, pero, sin embargo, han sido los múltiples factores que integraron la epidemia del invierno del año actual lo que nos fuerza de un modo imperativo a su realización. Somos deudores de inmensa gratitud a la Excelentísima Diputación Provincial de Málaga, que alentada y apoyada continuamente por el Excmo. Sr. Gobernador Civil, puso a nuestra disposición cuantiosos medios económicos para el mejor tratamiento de los enfermos. A los restantes Servicios del Hospital que aportaron su eficacia en entusiasta colaboración. A las Hermanas de la Caridad, practicante, enfermeras y alumnas enfermeras, que con celo infatigable atendían, vigilaban y administraban los medicamentos a las dosis prescritas

durante el día y la larga noche del invierno. A los Laboratorios Llorente, que desplazó a algunos de sus técnicos y nos ayudó en nuestras investigaciones; a Laboratorios O. M. y a Laboratorios P. E. V. Y. A.

Hasta el advenimiento de la cloromicetina practicábamos a los enfermos de F. T., en los pabellones de enfermedades infecciosas del Hospital Civil, un tratamiento que puede denominarse sintomático por la ausencia de una terapéutica específica.

Tratamiento sintomático. — La administración de piramidón a dosis fraccionadas de 10 centigramos cada tres horas, y otros enfermos de 15 ctgs., según el síntoma febril, se realizaba sistemáticamente. En muchos años no hemos visto ni un solo caso de agranulocitosis, con lo cual no queremos decir que se niegue su posibilidad, sino que repetimos no la hemos visto, no sólo en los enfermos de F. T., sino en los restantes procesos infecciosos sometidos a una terapéutica fraccionada de piramidón de una forma provisional hasta su diagnóstico definitivo, y sólo en unos casos de sepsis, en los que se producía agranulocitosis. el mielograma nos demostraba la existencia de un fuerte bloqueo en la movilización de los elementos mieloides, pero no una hipoplasia; bloqueo o inhibición medular que se vencía al mismo ritmo que actuaba una terapéutica favorable. A este respecto hemos de consignar también el caso de agranulocitosis de la F. T. publicado por A. BUYLLA¹, el cual sólo a su vez conoce en la literatura española los publicados por BIELCHOWSKI y PUIG LEAL, de la Clínica de JIMÉNEZ DÍAZ.

En las publicaciones de Hematología se consiguan casos de agranulocitosis en F. T., independiente de su tratamiento con piramidón, sino como procesos típicos instalados en enfermos agranulocitarios (SCHULTZ²).

Vitamina C a dosis variables, según la forma clínica y siempre por vía parenteral.

Vitamina K y vitamina P, a dosis variables, constante siempre e incrementándola en distinta cuantía según el componente hemorrágico que sospechamos ocupa el primer plano; en contra de algunos clínicos valoramos en igual importancia, como factor predisponente, la fragilidad capilar que la trombopenia en Patología infecciosa; los datos obtenidos con el petequiómetro nos han hecho muy evidente este factor, que ocupaba un lugar bastante secundario en comparación con la trombopenia. Como consecuencia trae una mayor indicación de la citrina, que nosotros administramos en el preparado comercial Permol. En algunos casos de Vitamina A la asociamos en nuestra terapéutica polivitamínica.

La estriocina, a dosis diarias de 9 a 24 miligramos entres dosis fraccionadas cada ocho horas, la consideramos como uno de los puntales más sólidos en nuestra terapéutica de la F. T. Toda sospecha o iniciación de sintomatología de colapso periférico encuentra en ella su más valiosa cooperación. Antes de la cloromi-