

EL AZUL DE METILENA

POR EL DR. FRANCISCO BULMAN.

PDOLVO amorfo, inodoro, insípido, verde oscuro, soluble en el agua, a la que comunica color azul aun en cortas cantidades figura en la serie de aminas aromáticas. Usado en la India desde tiempo inmemorial contra la fiebre intermitente, mezclado a otras muchas y desconocidos compuestos constituye con ellos ya electuarios, bien bolos. De la India la práctica empírica del medicamento pasó a Alemania, donde es conocido con el nombre de tetramethyltheomniclorida, entrando al dominio elevado de la observación; todos los experimentadores se fijaron en su acción antipalúdica y sin duda, por ella, hizo presurosa caminata por todo el mundo.

Tocó advertir a Stelling, de Strasbourg, en la época en que dicha substancia se utilizaba para colorar tejidos "que había una relación estrecha entre la acción microbiciada de los colores de anilina y la facultad con la cual los pequeños vivientes se dejaban teñir llegando más tarde a aseverar que los microscópicos seres pintados en plena actividad perdían su vida en breve tiempo.

Este hecho robustece la idea de tratar las infecciones por los derivados de anilina; mientras Stelling recomienda el violeta de metilena, Eraud y Hugouneq propone el azul de metilena como el mejor reactivo colorante, como el óptimo microbiciada.

Celli y Garniere lo utilizan para colorar los hematozoarios de la sangre humana y Erlich, en 1889, estudia su acción fisiológica después de ver tintos en azul el cilindro eje y las extremidades nerviosas, a raíz de inyección hipodérmica; tal observación fundamenta su empleo terapéutico y le abona como analgésico; después y casi al mismo tiempo ensayan su acción antipalúdica en el viejo y nuevo mundo; en México el doctor A. Matienzo trajo a esta Academia una "Nota sobre el tratamiento de las intermitentes palustres por el azul de metilena" y el que ésto escribe envió al Segundo Congreso Médico Mexicano celebrado en San Luis Potosí a la Sec.

ción de Terapéutica un trabajo titulado "Paludismo y Azul de Metilena".

La substancia que nos entretiene penetra al organismo por el tubo digestivo o por la vía hipodérmica únicas vías hasta ahora explotadas en su aplicación curativa. Cuando es ingerida, en virtud de su acción colorante deja azuladas no solo las mucosas que tapizan el aparato digestivo, si no que también su contenido; nada remoto es ver vómitos o evacuaciones azules. Combemale en sus experiencias ha encontrado todas las mucosas, desde la boca hasta el ano, impregnadas por el azul; y este autor nota en los perros trastornos gastro-intestinales, Galliard en el hombre las encuentra y Bourdillon dice no haberlas observado. Nosotros en cuatro palúdicos hemos visto vómitos y evacuaciones, Erlich y Lipmann han encontrado teñidas las extremidades nerviosas y periféricas de los tubos sensitivos. Combemale está conteste, pero solamente cuando se sumerge el animal durante varios días en la solución de la substancia, porque según él, si es inyectado bajo la piel o ingerido, no se ve la coloración del cilindro eje en los nervios lejanos del sitio de la inyección; macroscópicamente hablando no se ve tampoco en los parenquimas renales y hepáticos; más si tiñe los centros grises dejando intactos las fibras blancas; a dosis altas puede producir el amodorramiento y la resolución muscular. En el corazón, en los vasos y en los órganos de los sentidos, no se han notado, modificaciones; en los leucocitos no se ha verificado cambio en su coloración y las hemacias en un caso presentaron forma y dimensiones patológicas. Se elimina por el aparato respiratorio, dando a la expectoración como al parenquina pulmonar su color; también abandona el organismo por la orina tiñéndola; provoca disuria, encontrándose albúmina, alguna vez azúcar y cilindros. La cantidad de la orina es fisiológica teniendo coloración uniforme y azul al momento de la micción, se divide ésta por el reposo en dos capas: la superior parecida al añil, inferior normal. La presencia del medicamento en la orina, aparece a la media o dos horas de su ingestión y ha continuado todavía en las veinticuatro horas siguientes a la cesación del medicamento. Respecto a la coloración de la orina hemos observado cambios curiosos: al día contiguo a la administración tiene color azul intenso; dejándola reposar al segundo día es verde; al tercero separada en dos capas, la inferior con el aspecto de la orina y la superior delgada azulina; si se agita, entonces se pone azulada toda, pero a los pocos minutos se han vuelto a separar las capas; al cuarto decolorada; al quinto con una que otra nubecilla; al sexto vuelve a estar de coloración verde, y al séptimo, igual al primer día. Estos cambiantes tintes nos han revelado un fenómeno: la decoloración de las orinas bajo la influencia de la putrefacción.

Las glándulas salivares y las de la piel no se dejan atravesar aún cuando St Parenski y Blatters, de Cracovia, han notado alguna vez verde el sudor. Strassmann, administrando la metilena a a mujeres embarazadas ha visto el amnios azul, y el feto y orina de éste, del mismo color, hasta cuatro días después de su nacimiento.

Las aplicaciones en el paludismo descansan en la triple base terapéutica: febrífugo, analgésico, y anti-infeccioso. Ehrlich y Lippmann explican su acción analgésica por su afinidad al cilindro eje de los hiletes nerviosos periféricos. Combemale dice que hay una metemoglobinización y que la insensibilidad se debe a la intoxicación aguda por el derivado de anilina, obrando sobre los centros sensitivos o periféricos por intermedio del líquido sanguíneo, y concibe su propiedad antitérmica por acción directa sobre el centro calorífico. Más si esto fuera cierto obraría siempre, como con mucha razón observa Bourdillon, en todos los casos donde aquellos centros fuesen excitados, y no sucede así; limita su acción a las fiebres palustres. De tal suerte el propinante escribe: En algunos casos de diagnóstico dudoso, esta ineficacia del azul de metilena podría servir para ilustrar al práctico y hacerlo desear la hipótesis de una fiebre palustre (1). En dos tuberculosos llegados al período de caverna no vimos en la curva termométrica ninguna disminución en la temperatura.

Ehrlich y Guttman emiten una idea del todo hipotética, aunque seductora, explicando el efecto antipalúdico por su acción directa sobre los hematozoarios; sin embargo no se ha demostrado que se coloren, y sí su desaparición. Moncorvo se une a la teoría de Ehrlich y Guttman. Clemente Ferreira compara su acción a la de la quinina. A pesar de que no se sabe cómo penetra a la sangre, ni que modificaciones imprima a ésta, es indudable que la sangre se hace impropia para el desarrollo y vida de los hematozoarios. (Combemale).

Laveran hace caer gota a gota una solución de sulfato o clorhidrato de quinina en sangre que contenga los hematozoarios, y los ve tomar su forma cadavérica o perder sus movimientos como las flagelas, notando que las medias lunas parecen resistir más a la acción experimental de la quinina. Al sustituir ésta por el azul de metilena Merinesco y Gheorghin ven, a más de colorarse los hematozoarios, repetirse las mismas escenas descritas por Laveran respecto a la quinina.

Boinet, Roux y Hugouneq han demostrado que bajo la influencia del metileno las bacterias no prosperan, sino que pierden su vitalidad y virulencia al contacto de este agente colorante.

(1). *Revue de Medecine* 1892 pág. 674.

Queda por solucionar esta cuestión de importancia capital: ¿El azul de metilena es nocivo para el organismo? Autoridades en la ciencia como Ehrlich, Guttman, Bein, Immenwarhr, St. Pareski, Blatters, Laveran, Moncorvo, y entre ellos Bourdillon, están de acuerdo en asegurar que es inofensivo. Galliard adopta esta opinión, siempre que se emplee en reducidas dosis, a saber de 0.10 a 0.20 centigramos, pues a dosis mayores y en personas no acostumbradas, produce vómitos, tenesmo vesical, malestar y albuminuria pasajera. Para Combemale tiene una acción destructora sobre los elementos globulares de la sangre, y Bourdillon declara haber visto glóbulos rojos alterados en su volumen y en su forma, Thayer y Guttman afirman haber observado la coloración de los hematozoarios y después su desaparición gradual en enfermos sujetos al tratamiento. Arturo Moncorvo, jefe de los trabajos bacteriológicos en Río Janeiro, nunca ha visto que se coloren los hematozoarios. En los exámenes microscópicos hechos en nuestros dolientes tratados por dicho medicamento, el hábil clínico señor Dr. José Terrés, jamás ha encontrado la coloración azul de los hematozoarios ni de los glóbulos de la sangre. Ehrlich y Lippmann aseguran que no ejerce acción sobre el apetito, digestión, pulso y fuerzas del enfermo. Guttman observa en sus pacientes tenesmo vesical que evita con la nuez moscada. Marshall y Gee combaten la irritación vesical y rectal adicionando al azul que usan en forma pilular, extracto de genciana o hyocimus o bromuro de potasio. Strassmann lo juzga ineficaz y lo acusa de producir malestar, cefalalgia, vómitos, disuria, y exclama indignado: "todo lo pone azul, las secreciones, el líquido amniótico y el niño nace con extraño color azul; todavía cuatro días después orina de este color". Moncorvo en sus observaciones acerca de niños, refiere que es bien tolerado que no provoca ni diarrea, ni poliuria, ni albuminuria; nosotros hemos visto vómitos en cuatro dolientes, evacuaciones en uno, ardor en el estómago en otro, veintiuno se quejaron de ardor en la uretra, y sólo uno tuvo agrios. Como se advierte, las perturbaciones provocadas se refieren, una a trastornos digestivos, otras a modificaciones en la micción y coloración de la orina. Las primeras generalmente, consisten en agrios, vómitos o evacuaciones; los agrios como los vómitos, en los enfermos que los presentan (pues en nuestras observaciones sólo en cuatro los hemos observado) se cohiben con 0.25 de bicarbonato de magnesio adicionados al azul. En cuanto a los segundos trastornos que son de los más constantes (disuria, estranguria, tenesmo vesical), disminuyen notablemente con la nuez moscada a la dosis de 0.10 a 0.30 centigramos, adicionada a cada cápsula. Advertiré que en muchos de nuestros enfermos, a los tres o cuatro días de tomar el medicamento y sin necesidad de re-

currir a la nuez moscada, ha desaparecido el dolor de la uretra.

¿El azul es realmente eficaz en el paludismo? Hay aquí como en todo lo que se refiere a esta substancia, grandes divergencias. Strassmann obtiene resultado negativo en las mujeres. Senator afirma que tanto la quinina como el azul son inactivos en las fiebres intermitentes de los enfermos de Africa. Grawitz lo vió fracasar en dos casos de paludismo crónico. Laveran lo ensaya en otros dos y lo considera ineficaz, pues a pesar de su empleo observa en la sangre hematozoarios. Bourdillon hace notar que Laeran "no precisa ni la dosis, ni durante cuanto tiempo hizo tomar el medicamento". Guttmann asienta que en los casos de malaria aguda en que fracasa el azul, débese a que es impuro; él administra de 1 a 3 gramos diarios, fraccionados en dosis de 0.10 centigramos y obtiene curación completa, advirtiendo que debe tomarse por diez días. Ehrlich y Lippmann nunca administran dosis mayores de un gramo al día, en cápsulas de 0.10 a 0.50 centigramos, a las que se acompañan las inyecciones hipodérmicas de 0.02 a 0.08 centigramos de azul puro, esto es, privado de cloruro de zinc, las cuales inyecciones no son dolorosas y producen únicamente empastamiento no inflamatorio que desaparece a los cuatro días: con ambos métodos siempre han obtenido resultado curativo. Bourdillon, jefe de clínica en Marsella, usa la dosis de 0.30 a 1 gramo en forma pilular, y refiere un caso que cedió por el azul, habiendo resistido antes a la quinina. El tratamiento debe continuarse por cierto tiempo para que no se repitan los accesos. Mashall y Gee en el Beludjistan lo han usado con buenos resultados, tanto en los indios como en los europeos, a la dosis de 0.50 al día, en píldoras de 0.10 centigramos cada dos horas. Estos autores llaman la atención sobre la forma de accesos que no concluyen con transpiración, en la que da mejores resultados y en la que la quinina como la antifebrina han sido impotentes; en cambio cita algunos casos en que esta substancia se muestra inactiva; hacen observar, en fin, que después de que el azul ha abatido la temperatura, disminuyen la dosis para suspenderla definitivamente a los cuatro días. St. Parenski, profesor de diagnóstico médico en la facultad de medicina de Cracovia, y Blatters prescriben papeles de 0.40 a 0.50 centigramos, asegurando que después de seis tomas los accesos ceden más rápidamente que con la quinina; usan también dos jeringas de Pravaz al día, de una solución al 10 por ciento; a la tercera o quinta inyección desaparece el acceso. Britignan ingiere sin trastorno alguno en el período de una semana tres gramos al día.

Usanse en los niños obleas de 0.10 centigramos de azul cada tres, cuatro o cinco horas, según la edad de los enfermitos.

Ferreira, de Río Janeiro, en una poción de jarabe de naranja, de canela, o una taza de café usa la dosis de 0.25 a 0.50 cada dos horas en el servicio de niños; su acción es eficaz, sin sabor y lo toman mejor que la quinina.

El Dr. Matienzo, de Tampico, prescribe un gramo en cápsulas de 0.20 centigramos, y los accesos en la mayoría de los casos, según él, cesan. Este autor sostiene que el azul es un sucedáneo eficaz de la quinina cuando está contraindicada, pero prefiere la quinina en formas perniciosas.

Los resultados alcanzados con el uso del medicamento azul en nuestras palúdicas fueron: la cesación de los accesos, tanto más pronta y más duradera, mientras mayor era la dosis empleada; habiendo necesidad de continuarla, para evitar la reaparición del acceso; el mejor éxito se obtuvo en malarías vírgenes de tratamiento; notando la disminución de la area de matitez esplénica y del peso del enfermo. El ardor de la uretra se presentó en los enfermos portadores de algún pasado patológico de esta porción del canal urinario, fácil por lo demás de dominar con 0.40 centigramos, al día, de nuez moscada. Se modifica la intolerancia digestiva por el azul, agregando a cada dosis 0.25 centigramos de bicarbonato de magnesio. En la sangre nunca se encontraron teñidos los hematozoarios; viéronse en cambio en varios exámenes desaparecer los parásitos.

El azul de metilena cura el paludismo, pero su acción es inferior a la del clorhidrato de quinina, porque es más lenta y ocasiona con más frecuencia molestias. Puede usarse cuando se carece de ésta o en aquellos casos en que por idiosincracia produce trastornos exagerados (embriaguez quínica, exantema, etc.) Estando contraindicado su empleo en todos los casos en que existen perturbaciones gastro-intestinales.

Así las altas esperanzas que ayer, como sucedáneo de la quinina prometía, se aminoraron con la observación y el transcurso del tiempo; y, su valor como antipalúdico corre hoy, al mismo tipo que le fijamos hace 26 años en el Congreso de San Luis Potosí.

Mexico, 15 de diciembre de 1920.

