

La Teoría del Dr. Jaime Peyrí, de Barcelona, sobre el modo de Acción de los Medicamentos Antisifilíticos

EXPOSICION DE LA TEORIA Y BREVES COMENTARIOS
POR EL DR. RICARDO E. CICERO.

EL vigoroso impulso que la ciencia ha recibido en estos últimos tiempos en España no es un misterio para nosotros los mexicanos y por lo que respecta a los adelantos en Medicina muy reciente está en la Academia el recuerdo de las Conferencias de los sabios médicos españoles que no ha mucho nos visitaron y nos deleitaron, tanto el doctor Tello como el doctor del Río Hortega, con las galas de su saber, de sus investigaciones personales y con la brillante manera de exponer e ilustrar sus conocimientos.

Para aquilatar mejor lo valioso de la ciencia médica española en la actualidad, nada mejor lo podrá demostrar que la impresión que uno de nuestros jóvenes consocios, cuya pericia y sano juicio bien conocidos, el doctor Pous Cházaro, recibió en su reciente viaje al continente europeo en que visitó las más célebres clínicas. En conversación que tuve con él poco después de su regreso me decía que en ninguna parte había visto una clínica mejor organizada que la del renombrado Dr. Gregorio Marañón, de Madrid.

De entre los médicos que en la Madre Patria cultivan la Dermatología y la Sifilografía se destaca como estrella de primera magnitud el Dr. Jaime Peyrí, catedrático de la materia en la Facultad de Medicina, de Barcelona.

Tiene publicado dicho eminente sifilógrafo un magnífico «MANUAL DE ENFERMEDADES INTERSEXUALES» de gran valor científico, muy bien editado, redactado e ilustrado con numerosas figuras y láminas en color muy bien logradas. En esa obra al lado de claras, metódicas y brillantes exposiciones campean ideas originales poco o nada conocidas entre nosotros y tampoco en Francia y en Estados Unidos; pues no se encuentra referencia a obras españolas sino por rarísima excepción en las publicaciones de esos países, base principal de la adquisición y ampliación de nuestra cultura, que asimilamos en idiomas extranjeros: el francés y el inglés, ignorando casi por completo lo que se produce en nuestra propia lengua.

No es este lugar ni ocasión para explicar este hecho tan conocido; pero

sí lo es para que nos estimulemos a conceder mayor atención a lo que se produce en los países de habla hispana y recomendar la lectura de obras tan valiosas como la que he mencionado.

Entre las ideas nuevas y originales del doctor Peyrí hay una de tal importancia que no he vacilado en servírosla hoy como lectura de turno, descartando mi humilde personalidad, para que podáis saborear mejor el producto de una alta intelectualidad española y perdonad por tanto el que no sea hoy un trabajo original mío y que en cambio para que no desmerezca en un resumen demasiado corto la teoría del doctor Peyrí os la transcriba casi íntegra. Os garantizo que no quedaréis descontentos y tengo la convicción de que al divulgarse por su publicación en la «GACETA» órgano de nuestra corporación, sus lectores quedarán complacidos y habré hecho una buena obra y contribuido a la mayor ilustración de la clase médica de nuestro país con algo de lo muy bueno que en España se produce.

El asunto que entresaco de la obra del doctor Peyrí es la explicación del modo de acción de los medicamentos antisifilíticos. Comienza por exponer los fundamentos de la teoría quimioterápica de Erlich en la que no encuentra explicación satisfactoria de la acción medicamentosa. A continuación se ocupa de los hidratos metálicos catalizantes en que basa él su teoría. Trata en seguida de la fatiga medicamentosa. Después expone la interpretación del modo de actuar de los medicamentos sobre el suero del enfermo. Habla de la modificación del índice opsónico en la terapéutica de la lues, de la necesidad del tratamiento crónico e intermitente basándolo en su teoría; de la aspecificidad medicamentosa y de la especificidad casuística y al final hace un resumen de la actuación de los fármacos en cada momento evolutivo de la enfermedad.

Paso en seguida a la transcripción de estos diversos capítulos.

LOS FUNDAMENTOS DE LA DOCTRINA QUIMIOTERAPICA

Recuerda el doctor Peyrí que la idea directriz de Erlich deriva de la selección que cada parte de la célula tiene para determinados colorantes. A esas partes de la célula les llamó *quimiorreceptores* y con ellos estableció el principio de «Corpora non agunt nisi fixata», lo que en el campo de la terapéutica significa que para que las sustancias medicamentosas obren tienen que ser fijadas por el cuerpo del parásito productor de la enfermedad y que la condición del éxito habrá de ser que la sustancia sea *parasitropa* y no *organotropa*, es decir: capaz de obrar enérgicamente sobre el parásito y muy poco o nada sobre el organismo en que se hospeda.

Continúa diciendo Peyrí que la prueba de esa hipótesis creyó encontrarla Erlich al demostrar la existencia de razas de tripanosomas arsénio-resistentes y que esto le condujo «hacia el estudio sistemático experimental

«que sirvió para el hallazgo de medicamentos contra las espirilosis, de una «potencia terapéutica hasta entonces desconocida».

No encuentra Peyrí que la teoría de la fijación explique bien los hechos, porque aunque es verdad que en los organismos superiores los venenos obran porque se fijan en los órganos y que por ejemplo la degeneración gránulo-grasosa del hígado en el envenenamiento por el fósforo o por el arsénico, es debida a la fijación allí de esos elementos; pero que consistiendo la lucha del organismo contra los parásitos causales de las infecciones en la actividad de los anticuerpos contra ellos y siendo esta acción de naturaleza digestiva, bien sea por medio de opsoninas, precipitinas o aglutininas, que preparan la digestión o de bacteriolisinas que la efectúan por sí mismas y no siendo la digestión una fijación sino al contrario una disolución, resulta que el *Corpora non agunt nisi soluta* de la química clásica es el principio aplicable a esta lucha en vez del *nisi fixata* de Erlich.

De aquí el pensar que las sustancias introducidas terapéuticamente no deberán obrar fijándose en el cuerpo del parásito matándolo y la mejor prueba es que cuantas veces se ha intentado intoxicar directamente al microbio, en las piodermitis por ejemplo con sublimado o formol, en los fagedenismos con cáusticos argénticos o cúpricos o en las cavernas tuberculosas con el sublimado, siempre se ha fracasado.

LOS HIDRATOS METALICOS CATALIZANTES

Para Peyrí los medicamentos específicos de diversas enfermedades, tales como la quinina, el mercurio, el azufre, el cobre, etc., no obran como veneno del parásito y cita como ejemplo de que ello no debe acontecer así el hecho de que el bismuto, cuyo poder tóxico es casi nulo tanto para los organismos superiores como para los microbios *in vitro*, es sin embargo para ciertas manifestaciones de la lues el mejor esterilizante y por consiguiente su modo de acción debe ser el de sensibilizar el acto de digestión del protozoo o de la bacteria o que cambiando las condiciones físicas y químicas del medio interno trastorne las condiciones de vida del parásito, obrando en consecuencia como *catalizador* o *seudocatalizador*.

Para probarlo recuerda el hecho de que las preparaciones mercuriales insolubles inyectadas y las de bismuto, que permanecen enquistadas en el sitio de aplicación, obran no obstante enérgicamente como curativas de lesiones sífilíticas así se hallen estas muy lejos de dicho sitio, no pudiéndose en consecuencia explicar la acción curativa por fijación del medicamento en el cuerpo del parásito, explicándose en cambio por la catálisis, que según Oswald es: *la aceleración de un fenómeno que se realiza por sí solo lentamente debida la aceleración a la presencia de una substancia extraña*. Aplicando el principio a la curación de la lues por el mercurio o el bismuto considera que las defensas propias del organismo, muy lentas cuando se

efectúan espontáneamente se aceleran muchísimo por la intervención del catalizador, sin que haya intervención directa de éste, tratándose por ende de *catálisis pura*. Para el arsénico, que sufre modificaciones químicas variadas en el organismo se tratará de *seudocatálisis* o *catálisis por transvección*.

LA FATIGA MEDICAMENTOSA

Recordando que la esponja de platino pierde su poder catalítico por la presencia de ciertos cuerpos, como el mercurio, el azufre o el fósforo, aun en cantidades insignificantes, compara Peyrí a ese hecho el observado desde hace siglos del agotamiento de la acción antisifilítica del mercurio por su uso prolongado y no admite para explicarlo, como tampoco respectivamente para la resistencia a la acción curativa del asénico y del bismuto en casos análogos, a una resistencia del parásito para fijarlos, sino que en su concepto, los catalizadores son fatigados por venenos intraorgánicos, residuos de la digestión parasitaria y se trata en consecuencia, no de arsenicobismutomercurioresistencia sino de enfermos *arsenofatigantes*, *mercuriofatigantes*, *bismutofatigantes*, siendo el responsable de la resistencia a la acción del medicamento el organismo del enfermo y no el parásito.

INTERPRETACION DE LA ACCION DE LOS MEDICAMENTOS SOBRE EL SUERO DEL ENFERMO

Transcribo aquí literalmente a Peyrí. Se expresa así en la página 294 de su obra:

«En el suero de un enfermo de lues, y en lo que voy a decir comparte «esta infección el parecido con la lepra, existe un estado coloidal especial «en su medio interno, existen micelas lipoidoglobulares que al juntarse *in vitro* con las de un antígeno lipoidoglobular, es decir, de semejanza esteoquímica, arrastra los suspensoides del complemento, la parte termolábil de los sueros impidiendo la hemólisis (hecho de Bordet-Wassermann); «sabido es que entre la molécula emulsoide y la suspensioide no hay más que «una diferencia de volumen.»

«La penetración de uno de estos medicamentos antes citados reconocidos como antiluéticos hace desaparecer los emulsoides lipoidoglobulares del suero, la Wassermann se hace momentáneamente negativa en las curas «salvarsánicas, hidrargíricas y bismúticas: es algo definitivamente constituido que para que la Wassermann tenga un valor debe estar alejada de «estas curas medicamentosas. »

Para explicar estos hechos no encuentra Peyrí satisfactoria la idea de que la penetración del medicamento haga desaparecer los cuerpos lipoidoglobulares curando las lesiones activas mediante penetración de los medicamentos en ellas ni tampoco acepta que obren mecánicamente sobre el es-

tado coloidal de la sangre distribuyéndose entre el parásito

Imposible juzga y con razón, que el medicamento enquistado en la masa de un músculo obre de una de esas maneras, ni que tampoco lo haga la introducción en las venas de mercuriales o salvarsanes que solo momentáneamente determinan un cambio mecánico en la sangre. En cambio, opina que el fenómeno persistente de la desaparición de los lipoidoglobulares, que constituyen la reactina de Wassermann, se explica por la acción de presencia del medicamento en unos casos y en otros obrando como fermento diastásico, que ioniza el medio interno rico en hidróxilos (OH) y que por las mutaciones que provoca la introducción del hidroximetálico catalizador se llegarán a formar iones positivos de hidrógeno H, que neutralizarán las micelas que por la pérdida de su electrización se precipitarán, lo que se reconocerá por la ausencia en el suero de la sangre de las micelas lipoidoglobulares, explicándose así la acción beneficiosa de los medicamentos sobre la reacción de Bordet-Wassermann.

Experimentalmente dice haber comprobado el autor que soluciones muy diluídas (no solo al milésimo sino hasta a 1 x 8000) de mercurio metálico, de bismuto o de arsénico preparadas por los doctores Soler y Battle e Isamat, obran *in vitro* por su sola presencia y sin intervención del calor acelerando la hemólisis en un sistema hemolítico sencillo (hematíes-complemento-hemolisina.)

De estos experimentos y otros hechos también *in vitro* con suero sanguíneo humano infiere Peyrí que *in vivo* habrán de efectuarse fenómenos análogos, que el medicamento modificará como catalizador el estado coloidal de los cuerpos lipoidoglobulares que fijan el complemento y que ionizando el medio periparasitario digerirán los protoplasmas microbianos.

EL INDICE OPSONICO EN LA TERAPEUTICA DE LA LUES

En investigaciones hechas en colaboración con Rocha y Serra ha encontrado siempre Peyrí el índice opsónico en los enfermos luéticos no tratados inferior a la unidad y que el índice aumentaba bajo las medicaciones antiluéticas, siendo el fenómeno más claramente apreciable con el bismuto. Encuentra en ello una prueba de la actuación de los hidróxidos metálicos sobre los elementos que han de suministrar las oxidasas y favorecer la digestión del parásito por los fagocitos.

LA NECESIDAD DEL TRATAMIENTO CRONICO E INTERMITENTE

En la ley de Oswald de las *reacciones sucesivas* encuentra el autor el fundamento de esa necesidad explicable según él claramente por las leyes fundamentales de la catálisis. A decir verdad, hubiera sido de desear que

fuera este asunto más explícito; pues dice simplemente que «las fases inestables resultan las primeras, esto es, que los productos iniciales de la catálisis tienen la propiedad de formarse y desenvolverse más rápidamente», no parece suficientemente explicativa.

ASPECIFICIDAD MEDICAMENTOSA Y ESPECIFICIDAD CASUISTICA

No admite Peyrí la existencia de *catalizadores específicos*, que lo sean sólo de una reacción y no hay por tanto medicamentos útiles para una infección solamente; pues tanto los arsenicales como el mercurio, el bismuto, el yodo y el azufre son útiles en infecciones variadas. Admite en cambio (lo que resulta poco de acuerdo con lo que acaba de asentar) «que existe la idea «química de que todas las operaciones catalíticas suelen tener algún catalizador determinado» y basado en tal consideración explica que el arsenobenzol es el medicamento abortivo imprescindible de la lues, que en la lues nerviosa el mejor medicamento es el bismuto, etc. Opina que en tales casos la acción del medicamento no es específica sino privativa, que obra «como catalizador determinado de la operación concreta catalítica que nos proponemos realizar.» Termina con esta proposición que subraya: «*Aspecificidad nosográfica y especificidad casuística*,» con la que parece dar a entender que no hay en realidad específicos de la enfermedad, sino medicamentos de acción poderosa para determinados casos.

RESUMEN DE LA ACTUACION DE LOS FARMACOS EN CADA MOMENTO

EVOLUTIVO.—Para terminar resume su doctrina para comprender la lucha de los medicamentos contra el agente de la lues auxiliando o acelerando la precaria defensa del organismo.

Considera que hay un momento de las *oxidadas*, al que sucede el de las *reducadas* y finalmente procura interpretar dentro de su teoría la *leucopiretoterapia*.

Lo que él designa como momento de las *oxidadas* corresponde clínicamente a las manifestaciones del período primario y secundario de la sífilis y el de las *reducadas* a los del terciario.

Hay sin duda mucho de hipotético en la concepción y no toda la claridad deseable en la exposición del resumen que el autor hace de su teoría, por lo que para no deformarlo en lo más mínimo voy a transcribirlo al pie de la letra: Dice así:

«*Momento de las oxidadas* —Al momento de penetrar los parásitos de la lues a través de la excoriación epidérmica en el organismo comienza su «vida esporular intraleucocitaria, la cual provoca un cambio molecular de

«elementos lipoidoglobulares que, trastornando el estado coloidal de las primeras redes linfáticas, efectúan los consiguientes cambios iónicos con sus propiedades eléctricas consecutivas y aumentando su capacidad adsorptiva sobre el parásito serán capaces de destruirlo por digestión; pero la defensa espontánea en la lues, granuloma crónico mal limitado y con un parásito de preferencias y características de simbiosis linfática, siempre es insuficiente; si el chanero inicial *retrocede espontáneamente* y se cura precariamente (periodo prehumoral) se aviva la propagación universal siguiendo la vía linfática o hemática; la actividad parasitaria en medio de la vida linfática produce estos elementos lipoidoglobulares que se vehiculan desde la linfa a la sangre, dando lugar a la fase humoral wassermännica de la enfermedad: portadores de diastasas o de profermentos que no bastan para la digestión parasitaria, la adsorción es defectuosa, incompletas las oxidaciones, son escasos los iones hidrógeno (sistema de oxidasa reductasa,) convive el parásito con las moléculas lipoidoglobulares defensivas del organismo que lo hospeda, sin que los débiles cambios moleculares basten a extinguirlo; la esterilización espontánea de la lues prácticamente no llega a consumarse nunca. ¿Qué ocurre en el momento de la intervención terapéutica? Desde luego una perturbación en las formaciones del ion hidrógeno en el medio sangre, linfa, que provocará la formación de núcleos ácidos CO-OH, radicales carboxílicos que permeabilizarán la membrana parasitaria y la prepararán para ser actuada.

«Las moléculas lipoidoglobulares procedentes de los elementos linfocitarios libres y de las células plasmáticas fijas que contienen el grupo amónico NH^2 como los mismos elementos del parásito, fuertemente auxiliadas por el metal fermento que nosotros introducimos terapéuticamente, provocan la digestión parasitaria, que por otra parte el cambio iónico que ha aumentado la capacidad absorbente había para ello previamente sensibilizado.

«Más gráficamente vemos reproducirse aquí todos los momentos de una digestión con preparación coloidal, con diastasas, con polimerizaciones moleculares, suma de las moléculas similares del organismo y del parásito, acelerado todo por un catalizante, que es la molécula pesada de mercurio, de bismuto, de arsénico a modo de quinasa terapéutica que acelera lo que espontáneamente se efectúa lentamente o no se efectúa.

«Mc Donagh, que razona inicialmente de un modo parecido al nuestro y aprecia las circunstancias físico-químicas enumeradas de las mutaciones orgánicas que estos medicamentos quimioterápicos provocan en su introducción terapéutica, se detiene al fin por no leer el proceso como una variante de la digestión de las bacterias acelerada por los catalizadores.

«Desde 1921 explicamos este concepto en la interpretación de los fár-

«macos antiluéticos y en enero de 1925 hicimos de ello nuestro discurso de la Real Academia de Medicina, de Barcelona; más tarde Levaditi, partiendo de otros hechos, ha expuesto una concepción semejante solo para el bismuto.

«*Momento de las reducasas.*—Sigamos el curso de una cura continua con cualquiera de estos medicamentos. Han cedido en los primeros momentos brillantemente los síntomas subjetivos, ha avanzado rápidamente la curación de las lesiones, los bordes de las úlceras se han visto cicatrizar rápidamente al comienzo y más lentamente después; al final de una cura de mercurio la curación de la lesión queda detenida; resta una pequeña solución de continuidad tórvida contra la cual la terapéutica general no basta; es preciso el avivamiento local para cerrarla; menos frecuentemente en el arsénico y el bismuto ocurre lo mismo en los finales de cura de estos medicamentos. Es la fatiga del catalizador, la fatiga de la capacidad de acción de las oxidasas, la mal llamada arsenobismutomercurioresistencia del parásito. Es el momento de utilizar las reducasas y provocar no una cura fuerte que determine formación de *ion hidrógeno* sino de *ion hidróxilo*; los compuestos no metálicos es necesario que hagan su aparición; el yodo, las curas de azufre, sobre todo éstas, volverán a hacer posible la aceleración digestiva parenteral del parásito de la lues; después de haber ésta convivido con los tejidos con la nula capacidad bacteriolítica digestiva de las micelas que lo rodean, haciendo posible una simbiosis que provoque una proliferación celular, que dé lugar a las formas terciarias y cuaternarias iniciales de la enfermedad; queremos decir con ello que nosotros consideramos el terciarismo como una consecuencia de la simbiosis del parásito con los tejidos y no por hiperalergias del tejido, ni virulencias especiales del parásito, como hasta aquí se habían venido considerando.

«Las aguas sulfurosas, excelentes reducasas, han preparado y siguen preparando centenares de lues tórpidas, bien entendido que para volver a emplear con éxito después los óxidos metálicos catalizadores: son los éxitos de Aquisgrán y Archena.

«Aparte la convicción hacia la cual nos han conducido los hechos acerca de la interpretación de la acción de los llamados medicamentos quimioterápicos o, mejor, catalizadores terapéuticos, una hipótesis no se justifica sino por motivos de utilidad y, por tanto, no debe ser estéril: esta interpretación es útil y fructífera.

«Con ella nos explicamos bien y sencillamente todos los hechos que van surgiendo en la terapéutica clínica de la lues. El por qué de las esterilizaciones en los casos de lues primaria y en general de las lues prehumorales, la dificultad de la esterilización de las formas antiguas, expresamente en las lues viscerales y de éstas sobre todo en las nerviosas (aislamiento de

«su red linfática, autonomía del liquor en que se bañan sus vísceras,) el por «qué de la inutilidad en las caquexias y degeneraciones viscerales paraluéticas, el por qué de la brillante acción de las dosis pequeñas, el por qué de «la cura crónica e intermitente y sobre todo el por qué sustancias no tóxicas *in vitro* tal como el bismuto, sustancias nulamente organotropas empleando las palabras y satisfaciendo el ideal de Erlich, sean de tan potente «acción terapéutica: no es posible que con la universalidad de la infección «el medicamento para actuar tenga que colocarse *in situ* sobre todos y cada «uno de los parásitos y sus formas de resistencia.

«*La interpretación de la leucopiretoterapia.*—Finalmente, con ello hallamos explicación a los resultados de la leucopiretoterapia acompañada de «bismuto, sobre todo: vemos claramente que el catalizador bismuto tan escasamente útil en la parálisis general progresiva y en ciertas formas de «tabes, sobre todo después de la fatiga del catalizador, es pueril suponerle «en su acción cuando se emplean los métodos piretógenos de una simple «permeabilización de las membranas que dejen penetrar este bismuto para «que se ponga en contacto del parásito, cuando las últimas investigaciones «niegan la presencia del bismuto en el líquido céfaloaraquídeo. Es mejor «pensar que obre cuando empleamos las inyecciones piretógenas de tuberculina, de malaria, de fiebre recurrente, sobre los órganos leucopoyéticos, «que estos facilitarán las oxidasas reductasas que han de llevar el desequilibrio iónico periparasitario, que prepararán la membrana y facilitarán la «absorción en las moléculas del parásito y su disolución, su bacteriólisis.

«Además, no encontramos otro modo de leer la patología y la parasitología de la lues, que debería tomarse como tipo de patología de las infecciones crónicas y servir para las doctrinas generales patológicas, que admitir que lo que hace posible que conviva el organismo con el parásito, en «sueño parasitario de años, a veces de decenios, necesite para reaccionar «un cuerpo sencillo, sin complicación molecular, que por la sola acción de «presencia rompa este equilibrio y cambie las dormidas energías defensivas «celulares y humorales del organismo que tan indiferentemente ha hospedado hasta entonces al parásito.»

Como habrá podido verse mucho hay de hipotético y discutible en la teoría de Peyri; pero es digna de ser tomada en consideración; pues significa un esfuerzo muy loable para explicar mejor la acción de los medicamentos antisifilíticos por un mecanismo distinto que el de su acción parasitocida, acción esta difícil de admitir para ciertos casos particulares en que la acción terapéutica es sin embargo evidente en la clínica, como sucede en especial con los compuestos mercuriales insolubles en inyecciones intramusculares y los de bismuto empleados en la misma forma, de eficacia indiscutible aunque la mayor parte del medicamento quede enquistado en el

sitio de la inyección. La acción catalizadora invocada por Peyrí es sin duda en tales casos una idea sugestiva. No lo es tanto para la acción del arsénico, del que son poderosísimos antisifilíticos el salvarsán, el neosalvarsán y sus derivados con acción treponemicida demostrada por varios experimentadores, en tanto que ni los compuestos minerales ni otros orgánicos, como los cacodilatos y metarsinatos carecen de acción antisifilítica y si como dializador obrara el arsénico, en todas sus formas farmacéuticas debiera mostrarse dicha acción como para el bismuto y el mercurio. La explicación del modo de obrar del yodo (al yoduro de potasio debería referirse en especial) tampoco es satisfactoria; pues del contexto de su exposición parece inferirse que no obrará sino en casos de fatiga del catalizador, lo que no es exacto, pues bien conocida es por ejemplo su acción curativa sobre ciertas manifestaciones, tales como las gomas aun sin intervención de otros antisifilíticos, que si intervienen conjuntamente con él dan mejor resultado terapéutico y son indispensables para continuar el tratamiento de fondo de la enfermedad, puesto que este no es capaz de realizarlo el yoduro, incapaz como lo sabían ya muy bien los clínicos del siglo pasado de prevenir la aparición de nuevas manifestaciones del mal; pero lo que no es necesario es la administración previa de los otros antisifilíticos, ni mucho menos el que haya la fatiga medicamentosa para ellos, que tal resulta ser en la teoría la indicación del yodo y la de las curas sulfurosas a que también se refiere el autor, curas cuya acción solamente se muestra útil como auxiliar en contados casos.

En resumen, la teoría es interesante, bien expuesta, adecuada a explicar cosas para las que no basta la teoría clásica de Erlich y merece ser conocida.

México, junio 24 de 1931.

RICARDO E. CICERO.