

R F-C/CARL

~~1740~~
~~1740~~ } 1740

TÉSIS DEL DOCTORADO
POR
Valentin Carulla Margenat

EL AZUL DE METILENO EN MEDICINA.

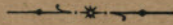
INDIVIDUALIDAD CLÍNICA DEL MISMO.

X
UNIVERSIDAD CENTRAL

FACULTAD DE MEDICINA

EL AZUL DE METILENO EN MEDICINA.

INDIVIDUALIDAD CLÍNICA DEL MISMO.

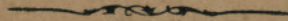


TÉSIS DEL DOCTORADO

POR

Valentin Carulla Margenat

Licenciado en Medicina-Cirugía y en Farmacia, ayudante de clases prácticas, con destino á las de Fisiología, Terapéutica y Patología general, en la Universidad de Barcelona.



BARCELONA
TIPOGRAFÍA ESPAÑOLA, HOSPITAL, 87
1895



BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700678552

A la Facultad de Medicina
de Barcelona.

El autor
Manilla.

Exemo. Sr.

EL cumplimiento de indispensable obligación para obtener la honrosa investidura correspondiente al grado de Doctor en Medicina y Cirujía, me mueve á elevar la presente memoria á la autorizada censura de ese digno Tribunal.

Atento, el que esto escribe, á los avances de la ciencia terapéutica, en cuanto se refiere á nuevas adquisiciones prácticas, de entre cuyo oropel se selecciona, á las veces, preciadas utilidades, ha escogido como tema de este trabajo «**El azul de metileno en Medicina. Individualidad clínica del mismo**»: sin que por ello deje de reconocer que el progreso en Terapéutica, como ha dicho *Fonsagrives*, es nuevo «Jano» una de cuyas caras mira al pasado y la otra al porvenir; pudiendo, por tanto, esperar dichas ciencias sus adelantos de entrambas y encontradas direcciones.

Hemos dividido este trabajo en tres partes; comprendiendo la primera la silueta química del azul de metileno, con la relación existente entre la agrupación molecular y las propiedades del mismo, y además, un estudio histórico de las observaciones llevadas á cabo por los prácticos más notables con la indicada substancia, las cuales han visto la luz pública en importantes revistas profesionales.

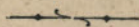
La segunda parte que hemos denominado «Contribución al estudio fisio-terapéutico del azul de metileno» comprende el trabajo encomendado á nuestro personal cometido, siendo el óbolo que aportamos al acervo común. Creemos que, lo mismo al escribir dichas páginas que al observar los hechos en la cabecera del enfermo, hemos estado equidistantes de los partidarios de la exhuberancia de medicación y de aquellos que se glorían de esgrimir tan sólo, en todos los casos, un emético, un purgante, opio, quina, yodo, y mercurio, y que no hemos estado comprendidos entre los «cocineros arabescos» de *Guido Patin* (hacina-dores de medicamentos), aunque tampoco comulgue-mos con *Ratteliffe* al decir «cuando era joven tenía veinte remedios para cada enfermedad, y ahora que soy viejo conozco más de veinte enfermedades que no cuentan con un solo remedio». Aunque, sin embargo, haremos constar que entre aquella *plétora* y esta *anemia* preferimos indudablemente la primera, ya que su pujanza amaina con la acción sedante de los años, y además porqué los que sufren la segunda, en la alborada de su vida científica, se desarrollan en plena atrepsia, y en su excepticismo ni siquiera les queda el recurso de perder la fé, ese grande principio vivifi-cador de las ciencias y de las artes.

Y pues que al avanzar la terapéutica en el estudio

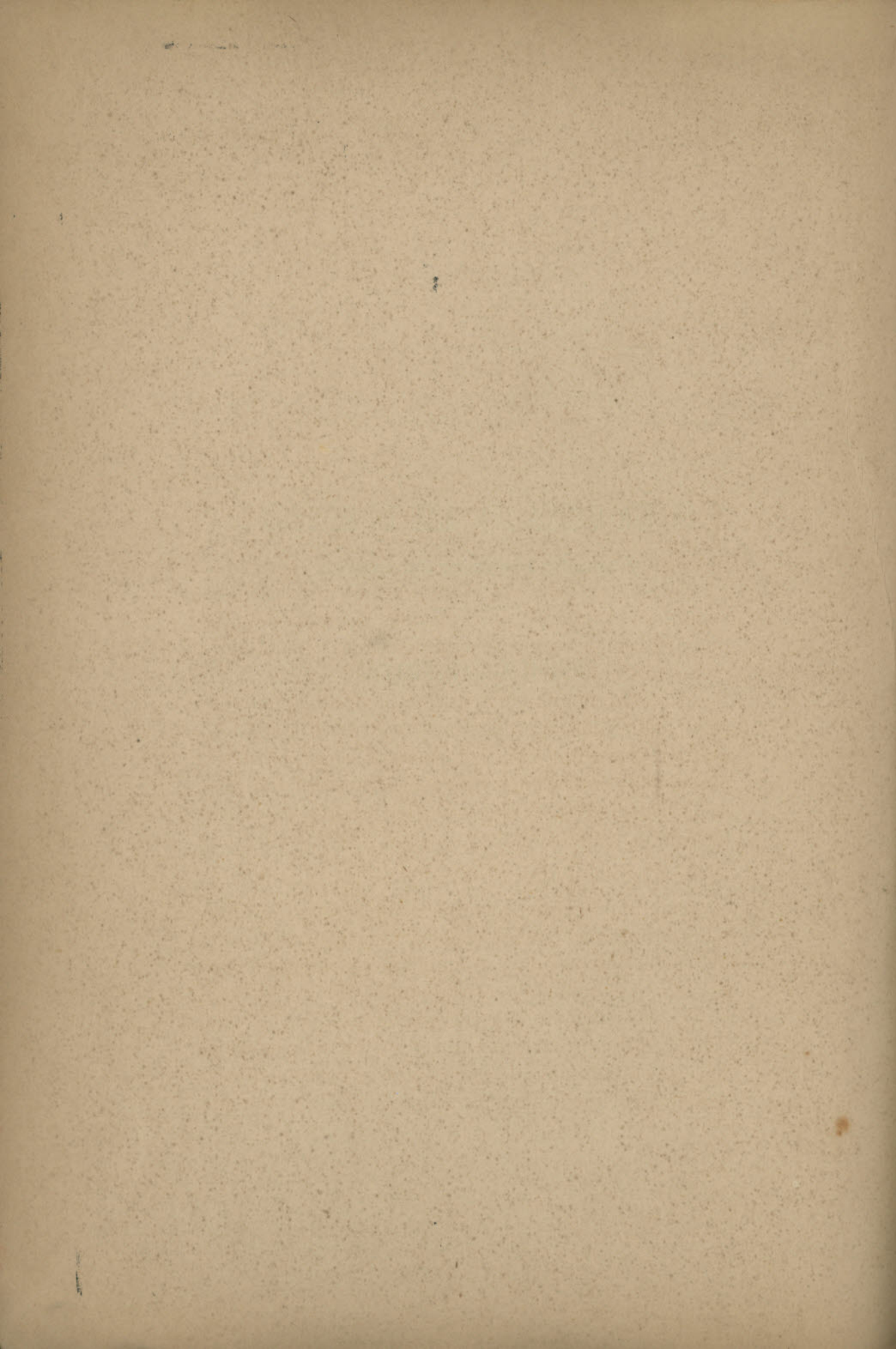
práctico de los medicamentos en particular, vá señalando la modalidad clínica correspondiente á cada uno de ellos; de las observaciones consignadas en la primera y en la segunda parte de este trabajo, se deduce, por manera clara y natural, y como fruto maduro que cae del árbol que lo genera, la última parte del mismo, que constituye su finalidad, esto es, la «individualidad clínica del azul de metileno», que no apuntamos en la forma acostumbrada de conclusiones, ya que en estado constituyente se halla dicho estudio, no pudiendo darse por tanto en la actualidad de un modo definitivo.

Tal es, Excmo. Sr., el trabajo que tengo la honra de elevar á la ilustrada atención de V. E. manifestando que he separado del mismo la exposición de todos los casos de diagnóstico dudoso, y las observaciones que solamente hemos podido practicar de un modo incompleto, y además que no nos ha sido dable corroborar los efectos del azul de metileno en otras enfermedades que las indicadas en la correspondiente sección de esta memoria.

SILUETA QUÍMICA DEL AZUL DE METILENO
y estudio histórico del mismo.



PRIMER CAPÍTULO



Las fenilaminas son bases orgánicas derivadas del amoniaco por substitución del radical fenilo al hidrógeno.

Fremy (Dict. Chim. t. II, pág. 835) clasifica estas bases según sea el número de moléculas de amoniaco de donde ellas derivan en fenilmoraminas, fenildiaminas, feniltriaminas, feniltetraminas...

Entre las primeras tenemos á la anilina: (sinonimia), fenilamina (*Hoffman*) (Ann. der. Chem. U. pharm. t. 47. pág. 265); cristallina (*Unverdorben*) (Ann. de Poggend. t. 8, pág. 395; 1826); *kyariol* (*Runge*) (Ann. de Poggend. t. 31, página 65); *benzidam* (*Zinin*) (Journ. für prakt chem. t. 27, pág. 169); y amidobenzina.

Su fórmula química es $C^6 H^5 N = \begin{matrix} C^6 H^5 \\ H \\ H \end{matrix} \left\{ N. \right.$

La anilina, primer término de una série de alcaloides aromáticos, fué descubierta en 1826 por *Unverdorben* al descomponer el índigo por el calor; más tarde *Runge* la halló en la brea de hulla y *Zinin* la obtuvo por reducción de la nitro-bencina.

M. *Hoffman* fué quien introdujo en la ciencia la idea de la identidad de estos diversos componentes ó sustancias, siendo además estudiada particularmente

por M. *Fritzsche* (Journ. für. prakt. Chem. t. 20, pág. 453) y *Gerhardt* (Ann. de Chim. et de Phys. t. 24, pág. 163), siendo dichos estudios punto de partida de una porción de trabajos á cual más interesante.

Ahora bien, la anilina calentada en presencia de cuerpos oxidantes dá lugar á la formación de los colores de anilina, cuyo valor terapéutico es real, aunque no está exactamente determinado, siendo para ello escollo de no pequeña monta la necesidad de dar con los citados productos de pureza química garantida.

En la actualidad podemos decir que las fábricas de «Meyster, Lucius et Brüning» en Höchst y de «Merck» en Darmstad, son las que proporcionan con mayor seguridad colores de anilina químicamente puros.

El azul de metileno tiene por fórmula $C^{16} H^{18} N^4 S$
 $= N \begin{matrix} C^6 H^3 < N (CH^3) \\ < C^6 H^3 < S \\ < N (CH^3) \end{matrix}$ y se presenta en polvo cristalino, inodoro, verde azulado, con lustre metálico, soluble en el alcohol y en el agua, con cuyos líquidos se obtienen hermosas soluciones azuladas.

Preparado por *Badische* y *Sodafabrik* hizo su aparición en la Exposición de París del año 1878.

Algunos años antes del que se acaba de indicar, *Ch. Lauth* había descubierto una nueva clase de materias colorantes que contenían azufre, las que se obtenían de las diaminas aromáticas, al nitrogenar los productos acetilados y reducirlos después. Sea por ejemplo la fenilena-diamina; se sujeta con igual cantidad de azufre en peso á una temperatura de 150° á 180°; se trata el producto por el ácido clorhídrico; se filtra, y se sujeta luego á la acción de agentes oxidantes

que le convierten en una materia colorante azul violeta.

Pero *Ch. Lauth* no dió á conocer entonces aquellas observaciones; y en 1876, *Badische* y *Sodafabrik* empezaron á preparar con fines puramente industriales, el azul de metileno.

Esta sustancia es un derivado de la «dimetilparafenilendiamina» preparándose al calentar la dimetil-anilina con ácido clorhídrico concentrado y agua, vertiendo luego y poco á poco sobre esta solución otra acuosa de nítrito potásico haciendo luego pasar una corriente de hidrógeno sulfurado para oxidarlo después á beneficio del percloruro de hierro; saturamos la mezcla con cloruro sódico que separa la materia colorante que luego ha de purificarse.

M. Kock (Deutsch. chem. Gessellsch, t. 12, pág. 592), ha obtenido el azul de metileno en estado de pureza precipitando la materia colorante varias veces, según el procedimiento expuesto, á beneficio del cloruro de zinc, redisolviendo el precipitado, y descomponiéndolo últimamente por el ácido clorhídrico: habiéndolo obtenido de este modo en láminas brillantes, con lustre metálico, y con agua de cristalización que pierde á una temperatura de 110°.

Habida cuenta de lo concerniente al azul de metileno como entidad química digamos que los trabajos de *M. Cornelly* y *Frew* (Chemic. society; 15 Mai 90) y los de *M. Rottenstein* y *Boureat* (Trillat. product. chimiq. emploi en medec. pág. 93. 1894) admiten la existencia de una relación directa entre la intensidad del poder antiséptico y la manera de agruparse los átomos.

Así por ejemplo entre los derivados amidos la introducción del nitrógeno en los hidrocarburos dá por resultado amortiguar su poder antiséptico: cuando en

una combinación aromática es reemplazado el hidrógeno por uno ó varios átomos de nitrógeno, el poder antiséptico es menor al de los hidrocarburos correspondientes; más si se reemplaza por los grupos CH^3 , C^2H^5 , etc., aumenta dicho poder antiséptico.

Así, pues, la rosanilina cuya fórmula es $\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}^6 \text{H}^4 \text{NH}^2 \\ - \text{C}^6 \text{H}^4 \text{NH}^2 \\ \searrow \text{C}^6 \text{H}^4 \text{NH}^2 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$

no poseyendo más que grupos de NH^2 tiene un poder antiséptico pequeño. Mas al reemplazar los hidrógenos por los grupos CH^3 aumenta considerablemente su poder antiséptico.

Esto sucede con el violeta exametilado, como lo ha demostrado *Liebreich* (*Therapeutic Monatsch*, t 4, pág. 344; 1890), se comprueba con la pioctamina; y *Ehrlich* y *Heppmann* (*Deutsche medic. Wocheusehr*, 23; 1890), lo han demostrado igualmente en la sustancia que nos ocupa, en el azul de metileno, la que podemos colocar en el primer grupo de los tres considerados por *Dujardin-Beaumonts* y *Bardet*, cuya especificación para ellos consistía:

Primero. El poder antiséptico se halla caracterizado por el grupo hidroxilo. Segundo. El poder anti-térmico se halla determinado por el grupo amidógeno. Tercero. La acción analgésica parece radicar en los cuerpos amidógenos, en los cuales un hidrógeno ha sido substituido por un radical de la série grasa.

SEGUNDO CAPÍTULO

EL poder antiséptico de los colores de anilina fué estudiado primeramente en Alemania por *Stilling* y por *Jaenicke* (*Forschritte der Med.* n.º 72; 1890), é inmediatamente, durante el mismo año de 1890, en Francia por *Moreau* y por *G. Sée* (*Medec. modern.* pág. 560.)

De tales trabajos y de los ensayos debidos á *Fr. Penzoldt* (*Tr. de Pharmacol. cliniq.*), se deduce que los colores de anilina, especialmente los comprendidos en el grupo de la rosanilina (violeta de metilo, verde malaquita, violeta de Hofmann, azul de fenilo, etc.) poseen un poder tóxico muy poco pronunciado en los animales de sangre caliente, de manera que no se encuentra vestigio de violeta de metilo, por ejemplo en el conejillo de Indias después de una inyección hipodérmica de cinco centigramos por kilo de peso del animal; y en cambio el poder antiséptico de dichos colores de anilina es tan considerable, que según *Jaenicke*, el violeta de metilo ó pioctamina azul retarda la vegetación del *micrococcus aureus* en la gelatina al 1:6.000.000, quedando los tubos estériles á partir del 1:2000.000.

Con esta misma sustancia se priva el desarrollo

del streptococcus piógenus al 1:250.000, y el de la bacteridea carbuncosa al 1:62.500 y se retarda el desarrollo del bacilo tífico al 1:5000.

Para la destrucción de los gérmenes las soluciones han de ser más concentradas, haciéndose necesario un minuto y una solución al 1:1000 para el micrococcus áureus; dos y medio minutos, con la misma solución para la bacteridea, y cinco minutos para el streptococcus piógenus, resistiendo durante cincuenta horas el bacilo tífico; debiéndose tener en cuenta que cuando nos servimos del suero sanguíneo como disolvente, las soluciones son mucho ménos activas que cuando nos servimos del agua, de manera que para destruir el staphylococcus áureus con una solución en suero al 1:1000 es necesario el lapso de una hora.

La aurarina ó pioctamina amarilla obra de idéntico modo, y el poder de la safranina y del verde malaquita es menor aún, no siendo tampoco tóxicos, á condición de que no lleven consigo naftol ó arsénico.

Parece ser de un modo general, según los trabajos de *Leftaive* (Bull. med. pág. 677; 1890), que los microbios que fijan más rápida y enérgicamente la materia colorante son los más facilmente destruidos por la solución acuosa de violeta de metilo.

Ch. Lose (Thése de Bonn. 1890), ha estudiado la acción bactericida de la misma sobre el streptococcus, el staphylococcus y la bacteridia carbuncosa; y según *G. Sée* la gelatina peptonizada lavada con soluciones de safranina del 1:300 al 1:2.500 queda estéril durante tres semanas para el cultivo de los bacilos diftéricos y del micrococcus aureus.

Hechas estas ligeras indicaciones sobre los colores de anilina pasemos al **azul de metileno**.

Habida cuenta del papel que como reactivo colorante desempeñaba en bacteriología el azul de metileno, comienza á ser introducida en terapéutica dicha sustancia por *Ehrlich*, con el mote de analgésica, dada su gran afinidad para los cilindros ejes de los nervios sensitivos, propiedad sobre la que descansa el objeto y causa de su empleo en las neuralgias y afecciones reumáticas, por qué modifica la exageración morbosa de las funciones sensitivas del nervio.

Aparece *Lippman* (Deutsche. med. Wochensehrdft. n.º 23; 1890), y luego *Combemale* y *François* (de Lille) (Bullet. Therapeut. 30 Avril 91), y la administran con éxito notorio en las neuralgias simples y como paliativo, tan sólo, en las neuritis y dolores de la ataxia.

Aplícase luego á otras muchas enfermedades, el reumatismo articular agudo, la hidrartrosis traumática, la neuralgia del trigémino, la hemicranca, el herpes zona, el reumatismo muscular, etc., en las que se obtienen buenos resultados, y á otras también, la ciática, por ejemplo, que reclaman para el azul de metileno patente de inutilidad.

Combemale trata de fijar para esta sustancia una acción local irritativa y una acción general, que no viene á ser otra cosa que la sideración de los nervios motores y sensitivos, y formula conclusiones, por lo que concierne á sus aplicaciones terapéuticas, glosando los buenos efectos del azul de metileno en las neuralgias de causa conocida—en modo alguno á las debidas al histerismo, en las neuritis que acompañan al alcoholismo, en los dolores fulgurantes del segundo período de la ataxia, y en los dolores huesosos sintomáticos de la tuberculosis y de la sífilis.—

Haciendo aplicación al azul de metileno de cuanto hemos mencionado anteriormente al tratar de los co-

lores de anilina, fundaméntase en principio el poder microbicida del mismo, y la parte que le puede corresponder en el tratamiento de las enfermedades infeccivas.

Se ha observado también, y en multiplicidad de casos se comprueba, la excelencia del azul de metileno para colorear las plasmodias patógenas del paludismo (hematozoarios de Laveran), lo mismo en la sangre fresca que en las preparaciones desecadas, de lo cual han tomado cuerpo los trabajos de *Guttman* y *Ehrlich* para el empleo de esta sustancia en el tratamiento del paludismo.

Y desde entonces se obtienen curaciones, desaparecen las plasmodias, se observan detalladamente los efectos de dicha sustancia en cada una de las modalidades de la enfermedad palúdica, viniendo en conocimiento de las ventajas de su empleo y de su inocuidad, aparte de algunas ligeras molestias que ocasiona en la vegiga y tubo digestivo: señalando tan sólo un corto compás de espera en la vida espermental del fármaco los estudios de *Laverán* (Soc. de biol. 3 Janv. 1892) que trata de sostener su ineficacia en el tratamiento de la malaria, la no desaparición de los hematozoarios, y la falta de la típica coloración.

Pero á partir de este momento una avalancha de hechos se suceden y acumulan cual para dar vitalidad á las primeras observaciones de *Guttman* y *Ehrlich*.

El profesor de medicina en Marsella *Mr. Boinet* y *Trintignan* publican historias clínicas de tipos diversos de paludismos, curados á beneficios del azul de metileno, tratados en la India, durante su estancia en la misma.

W. Thayer refiere con minuciosos detalles la

curación obtenida con esta substancia en siete casos de paludismo, dando fé de su incontestable eficacia.

El *Dr. W. S. Fhayer*, de Baltimore (Bull. of the John. Hopkin's Hospital, may 1892), lo ensaya en siete casos obteniendo cuatro curaciones con el azul de metileno, recurriendo en los otros tres, además, á la quinina para solidar la curación y evitar la recidiva, concluyendo que el azul de metileno posee acción curativa en las fiebres palúdicas, al obrar sobre los organismos productores y que en la sangre radican, aunque sin reconocerle por esto superioridad á la quinina.

Mr. Huddleston (New-York, med. journ.), en la clínica de New-York Hospital, lo ha administrado á tres pequeños niños atacados de intermitentes palúdicas, curándose los tres. El mayor de dichos niños contaba diez años y se le dió un sello de diez centigramos cada tres horas: el segundo tenía siete años dándosele un sello, con igual cantidad de medicamento, cada cuatro horas, y el tercero tenía cinco años, tomando el sello de los diez centigramos de azul de metileno cada cinco horas. Los tres curaron al cuarto día, sin recaída alguna, y desapareciendo á los pocos días las plasmodias.

El *Dr. Kasem-Beck* (Centralb. f. Klin. Med.), privat docente de diagnóstico médico en la facultad de medicina de Kazan, declara haber curado treinta casos de malaria, asociando al azul de metileno pequeñas cantidades en polvo de nuez moscada, á fin de prevenir la disuria provocada, á menudo, por la administración de aquel medicamento.

Hace más importante esta estadística del *Doctor Kasem-Beck*, el que dicho profesor usó el azul de metileno solo y cuando la quinina se hacía altamente

desagradable, ó cuando no había producido efecto alguno ni ella, ni la fenacetina, como tampoco la anti-pirina, fenocola, clorhidrato amónico, esencia de trementina, eucaliptus y arsénico. El diagnóstico se basaba en el examen físico de los enfermos; todos ellos eran casos típicos y su edad fluctuaba entre dos y medio y cuarenta años. Tres de ellos venían sufriendo fiebres intermitentes larvadas, manifestándose bajo la forma de neuralgia del trigémino, jaqueca y dolores oculares respectivamente, resultando la existencia de plasmodias en la sangre por el exámen bacteriológico de la misma. Los restantes eran tipos diversos de intermitentes, en especial tercianas y cuartanas, datando la enfermedad de un lapso comprendido entre tres semanas y un año.

El Dr. *Kasem-Beck* administraba el azul de metileno cuatro ó cinco veces por día, en cápsulas de diez centigramos, hora por hora, con quince centigramos de polvo de nuez moscada cada una. Al comienzo del tratamiento cesaba el paroxismo febril, contando solo una observación en la cual hubo retorno de fiebre, haciéndose necesario para curarla el empleo de una solución de arseniato potásico á dosis crecientes. En cinco casos aparecieron vómitos tras de la ingestión de la droga, aumentándose en otros casos la díuresis, con dolor en la micción en alguno de ellos en el cual no se añadió la nuez moscada ó en que se propinaron dosis masivas de veinticinco centigramos, y en una sola observación se presentó la hematuria que cesó fácilmente al suspender el medicamento.

Parenskie (S. Blatteig Therap. cliniq. n.º 1; 1893,) ha empleado este medicamento en 35 enfermos, con verdadero éxito, valiéndose como vía de introducción de la hipodérmica, y de soluciones que comenzando al 1:100

iban aumentando en cantidad de medicamento hasta llegar al cinco por ciento, inyectando dos veces al día 20 gramos de solución, ó sea un gramo de azul de metileno cada vez.

También administraba dicho autor el azul de metileno por la vía estomacal á la dosis de 40 á 50 centigramos, dos ó tres veces al día: (la procedencia del medicamento era de la casa Merck): comprobando la acción del mismo en el acceso febril, sobre el infarto esplénico, y con referencia á las plasmodias, desapareciendo generalmente el primero despues de tres á cinco inyecciones, ó de tres á seis tomas, siendo raro el hacerlo despues de cantidades correspondientes á más de ocho ó diez inyecciones ó tomas, y convenciéndose de paso de su eficacia en los casos negativos para la quinina.

Moncorvo (Memoir. Soc. Therap. Séance 11 Janvier 1893) con la ayuda de su jefe de clínica Mr. *Clement Ferreira* que le ha proporcionado el azul de metileno químicamente puro, ha ensayado su efecto en el tratamiento del paludismo en la infancia, en 36 niños de edad variable entre 26 días á 14 años, contando con 20 curaciones, 3 mejorías, y no pudiendo recoger datos fieles en los restantes casos dada la irregularidad con que se ha administrado el medicamento ó la interrupción prematura del mismo.

En las observaciones del citado autor pocas veces se han presentado fenómenos de intolerancia, caracterizados en tal caso por ligero tenesmo vesical, náuseas, vómitos, diarrea... dejando siempre de observar la poliuria. La orina y las heces se presentaron fuertemente coloreadas de azul, no siendo raro observar la misma coloración en la mucosa bucal 24 horas despues de suspendido el medicamento. Durante el tra-

tamiento, aparte del azul de metileno, solo administraba medios secundarios sin propiedades antimaláricas; purgantes, antisépticos intestinales, etc.

Dicho autor añade que le ha sido fácil la administración del azul de metileno por ser su sabor casi nulo, y sobre todo en los niños á quienes en general desapetece el sabor de la quinina, aunque se asocie con jarabe de café, de corteza de naranjas amargas, ó con pequeñas cantidades de glicirrizato amónico ó de sacarina.

Poco añade el citado *Moncorvo* con respecto á la acción destructiva de los *hematozoarios*, alegando que estos organismos del paludismo y en especial por lo que á los niños se refiere, no se reconocen con tanta frecuencia como vulgarmente se cree, puesto que los tipos del paludismo en el niño discrepan de los del adulto.

En las preparaciones de sangre obtenidas en su laboratorio no ha podido reconocer los elementos celulares de la malária coloreados de azul, durante la administración del medicamento en cuestión, con todo y seguir prácticas diversas, entre las cuales se contaban los procederes técnicos de *Laveran* y *Romanowsky*.

Con lo que acabamos de decir coinciden los trabajos de *Ferreira* (Bull. Therap. t. 124, pág. 492; 1893) publicando más de cuarenta casos en los cuales ha empleado el azul de metileno, siendo de notar que alguno de ellos era rehacio á todo tratamiento en general y especialmente de las sales quínicas, y además de tener lugar en Rio Janeiro, en donde el paludismo constituye la gran endemia, causando un exagerado contingente de mortalidad en el grupo infantil.

El *Dr. Dabrowsky* (Gazetta Lekarska—7 Abril—Wratch,

n.º 17; 1894) considera el azul de metileno como específico en el paludismo, dejando descritas diez curaciones en once enfermos tratados, apreciando la disminución pleximétrica del bazo, y la desaparición de las plasmodias en la sangre. Dichos enfermos soportaron bien el medicamento sin ofrecer trastorno véstico ni gastro-intestinal alguno, creyendo el *Dr. Dabrowsky* que la acción del azul de metileno depende de su poder tóxico sobre la misma plasmodia.

Los *Drs. Marshall y Gée* (*The Indian Medical Gazzete; The Therapeutic Gazzete; 15 Mars 1894*), han observado este medicamento durante dos años en gran número de enfermos europeos é indios, asignando indiscutible importancia al azul de metileno. La dosis á que empleaban esta sustancia era la de diez centigramos, en píldoras preparadas con extracto de genciana, ó bien con extracto de beleño, especialmente cuando ocasionaba irritación vesical ó rectal; ordenando una píldora cada dos horas, y considerando cinco píldoras diarias como dosis máxima, disminuyendo gradualmente el número cuando remitía la temperatura, y cesándolas generalmente á los cuatro días.

El tratamiento de los citados enfermos tuvo lugar en *Beloudjistan* donde el paludismo ofrece un tipo particular caracterizado por la falta de escalofrío inicial, lo mismo que el sudor terminal, comenzando la sesión con rápido acceso febril, fuerte cefalalgia y dolores musculares que persisten durante algunas horas.

En la forma antecitada de administración del medicamento obtuvieron dichos prácticos ingleses brillantes resultados, tanto más de apreciar cuanto en la mayoría de las observaciones había fracasado la acción de la quinina y de la antifebrina. El tenesmo vesical ó

rectal fué facilmente corregido con el beleño ó gracias á pequeñas cantidades de bromuro potásico.

Queda pues en resúmen que aunando las observaciones recogidas, desde las anotadas por *Guttman* y *Ehrlich*, y á partir de los trabajos de *Celli* y *Garnieri* que coloreaban con el azul de metileno ciertos elementos nucleados de la sangre de los palomos, inyectándolo en el tejido celular, hasta las observaciones de *Dabrowsky*, contamos con un grupo de historias clínicas en las cuales puede formarse idea del modo de ser del azul de metileno como medicamento antimalárico.

Veamos ahora, aunque sea suscintamente, ántes de terminar este bosquejo histórico de las aplicaciones del azul de metileno, algunas notas de su empleo en la angina diftérica, nefritis, tuberculosis pulmonar, pneumónia, blenorragia, y en sus diversas aplicaciones locales.

Cipriani (Rivista clínica é terap., mai 1894. Palermo.) ha empleado el azul de metileno en disolución acuosa al diez por ciento en casos de angina diftérica. Tocando con un pincel de huata fijado en un mango de madera, con sumo cuidado, las falsas membranas formadas, administrando interiormente el salol y ordenando gárgaras de limón, cuenta con buenos resultados en cincuenta observaciones.

M. C. Oddo (de Marsella) considera defectuoso el color del tópicó, porque dice que no permite seguir los progresos en la producción de las falsas membranas.

El *Dr. Kasem-Beck* ha obtenido verdaderos éxitos en catorce casos de angina diftérica, sirviéndose de la misma solución.

El *Dr. Beyer*, médico alemán, había obtenido bue-

nos resultados en 1890 insuflando para recubrir las anginas una mezcla de azul de metileno y de azúcar, y en otros casos se servía del tópico mencionado, aplicado cuatro veces por día, procurando que el enfermo tardase luego largo rato en gargarizar, con objeto de prolongar en lo posible la acción de contacto del medicamento. Para apresurar el desprendimiento de las falsas membranas, ordenaba la toma de tres á cinco miligramos de clorhidrato de pilocarpina, tres veces al día, convenciéndose que al tercero, todo lo más, descendía la temperatura á la normal, expulsándose las falsas membranas y comenzando la curación.

Además, tiene en cuenta la absorción del medicamento que le descubre la coloración azulada de las orinas, proponiendo dicho práctico que si tal absorción interviene en la curación del afecto, que á la par se administre el azul de metileno al interior. De los catorce enfermos tratados con esta sustancia, tan sólo en cuatro se presentaron parálisis post-diftéricas, tres de los cuales tenían su asiento en un pilar del velo del paladar, y en el otro caso existía parálisis de las masas musculares de ambos muslos. Todas estas parálisis fueron curadas en 20 ó 25 días.

El *Dr. Netchaiem* ha empleado el azul de metileno en la nefritis aguda y en el mal de Bright, haciendo tomar á los enfermos tres sellos diarios, de 3 á 5 centígramos cada uno, de dicha sustancia.

Dice el citado autor que ha observado con la administración de este medicamento que la orina es azulada desde el siguiente día de tomarlo, y que ha llegado á recoger 3,600 gramos de orina diariamente, en individuos cuya micción fluctuaba entre 800 y 900 centímetros cúbicos en las veinticuatro horas: añadiendo que con el azul de metileno desaparecen los

cilindros hialinos, disminuye la albúmina, ascitis, edemas y fenómenos cardio-pulmonares; curándosele tres enfermos cuya historia cita, en nueve, doce y diez y siete días respectivamente.

Althen ha empleado en diez casos de tuberculosis pulmonar el azul de metileno, bajo la forma capsular, mezclado con magnesia, inmediatamente después de las comidas, y á la dosis de cincuenta centigramos fraccionada en tres partes. *Althen* expone que en sus ensayos clínicos mejoraron las lesiones, aunque sin desaparecer, presentándose los esputos coloreados, y notándose en todos los casos la desaparición rápida de los dolores pleuríticos, á partir del comienzo del tratamiento.

En cambio, *G. Richard d' Aulnay* (Bull. Therap. t. 124; 1893), da cuenta de haber seguido idéntico tratamiento sin resultado alguno en dos casos de tuberculosis aguda y en otros tantos de tuberculosis crónica, añadiendo que la fiebre continuó en los casos de marcha aguda, á pesar de la administración de un gramo de azul de metileno del cual solo obtuvo, como resultado positivo de su administración, la desaparición del dolor de costado, de origen pleurítico, á contar desde el segundo día. En los esputos hemoptóicos de uno de dichos enfermos fueron nulas las investigaciones para demostrar la influencia del citado medicamento en los hematies, con todo y ser examinados cuidadosamente y valiéndose de ensayos repetidos.

El mismo autor se ha valido del azul de metileno en dos casos de pneumonia, á partir del cuarto día de invasión, y con temperatura fluctuando entre 40° y 40°5, habiendo notado cierta influencia en el descenso de la temperatura, de modo que, al subsiguiente día de usar dicho medicamento, la temperatura oscilaba

de 38°8 á 39, viniendo la crisis en los dos casos al sexto día, en el cual la temperatura en ambos enfermos fué de 36°6 y 37°2 respectivamente. Tampoco en estos casos pudo demostrar que los esputos hemorrágicos hubieran sido influidos directamente por el medicamento, cual si para ello hubiera habido obstáculo en la hepatización pulmonar, al interpolarse entre los elementos morbosos y el curso regular de la sangre, sacando como único hecho práctico la abolición absoluta del dolor, á las dos horas de haber ingerido el enfermo la primera toma del medicamento.

F. Burghard (*Lancet*. XXI: 1891) ha empleado una solución de azul de metileno al 1 : 1000 en inyecciones uretrales en casos de blenorragia, observando que en todos los enfermos se presentaban manifestaciones dolorosas muy vivas, acompañadas en muchos casos de retención de orina, edema del prepucio, etc. Debilitó luego la solución al 1 : 1500 hasta llegar al 1 : 3000, no reincidiendo en caso alguno los epifenómenos apuntados.

Con identidad de miras y maridando la administración interna con el empleo tópico, *Boinet y Trintignan* usaron el azul de metileno, no habiendo obtenido buenos resultados de su empleo, sin duda por servirse de dosis excesivas y por la fuerte titulación del soluto tópico en cuestión. A pesar de todo ello notaron, sin embargo, la pronta desaparición del proceso blenorragico, mencionando de paso la incomodidad que producía el uso de dicho medicamento á los pacientes, porque al menor contacto dejaba manchas azuladas en las ropas y en los lienzos de la cama.

A partir del mes de Junio de 1892, el tratamiento de la blenorragia, especialmente crónica, por el azul de metileno, ha sido objeto de contínuas investigacio-

nes en las mujeres del hospital de Saint Lázare, por *Richard d' Aulnay*.

Por lo referente á la blenorrea, lleva recogidas dicho autor un centenar de observaciones, en todas las cuales y á sus comienzos prescribía dos sellos diarios de 25 centigramos cada uno, aumentando progresivamente la dosis hasta llegar á dos tomas de 50 centigramos; y con sólo esta medicación interna ha obtenido algunos resultados, aunque reconoce paladinamente el citado autor que dichos resultados no son decisivos.

Mas por lo que se refiere al proceso agudo, su estadística es más brillante y más decisiva. En ningún caso observó dolor vesical, ni retención de orina, tan sólo algún enfermo dió pruebas de intolerancia gástrica, no presentándose en ninguno vestigios de albúmina en la orina.

Richard d' Aulnay practicó diversos exámenes microscópicos de la sangre, en varias mujeres, á las dos horas de ingerir tomas de 50 centigramos de azul de metileno—para lo cual practicaba una puntura en la cara dorsal del índice de la mano derecha á beneficio de una aguja de acero—habiendo observado en cinco casos la gota de sangre más parduzca que la ordinaria, y en la platina del microscopio, ocho horas después de la desecación, reconoció los glóbulos sin alteración de forma, pero algo más aparentes en el campo de observación, á la par que con un viso verdoso, siendo muy refringente el borde del disco globular y obscuro el centro de cada hematíe; las plaquetas de *Bizzozero* ó hematoblastos de *Hayem*, ofrecían algunos cristales colorados: en conjunto y á través de la túpida capa de glóbulos aglomerados, la coloración roja de la hemoglobina era más subida, y

en otros se reconocía un color violáceo desconocido en las preparaciones ordinarias.

Pero dados los resultados poco claros y concluyentes que se desprendían de su primera estadística, ó sea la obtenida por el empleo sólo del medicamento por la vía estomacal, recurrió el citado práctico al uso de inyecciones uretrales solas ó con la ingestión del medicamento á la par. Observó que la solución en inyecciones modificaba rápidamente y agotaba la secreción en breve plazo, aunque muchas veces prefirió la introducción tan sólo de una pequeña mecha de huala, empapada en la solución, que hacía las veces de candelilla medicamentosa, la cual dejaba aplicada por espacio de dos horas, obteniendo de esta manera verdaderos éxitos en cincuenta observaciones.

Pero donde *Richard d' Aulnay* ha comprobado la acción del azul de metileno, ha sido en la vaginitis purulenta, de origen blenorragico, fundándose en que si dicha sustancia coloreaba los gonococcus, en las preparaciones microscópicas, en estado vivo haciendo que al poco tiempo sucumbieran, era lógico transportar esta acción bactericida y mantenerla durante algún tiempo en contacto de los epitelios y fondos de saco glandulares donde se guarece el elemento responsable.

Varias fueron las formas de aplicación usadas por el citado práctico: ya en polvo, que era colocado en la región á beneficio de tapones de algodón hidrófilo, para que poco á poco se disolviera, á medida que se producía, en el moco-pus uterino y en las secreciones de las glándulas mencionadas; ó bien, en solución, y éste fué su modo favorito: solución al alcohol, con objeto de aumentar la riqueza solutiva, á la cual añadía pequeñas cantidades de potasa cáustica, para coadyu-

var á la acción de penetración del azul de metileno en los epitelios, y poder por tanto obrar mejor sobre los micro-organismos al licuar el moco que indirectamente les protegía.

Dicha solución tenía por fórmula: Azul de metileno, 10 gramos; Alcohol, 15 gramos; Potasa cáustica, 20 centígramos; Agua, 200 gramos; y era aplicada de la siguiente manera:

Examinada la enferma con el espéculum, limpia-
da y lavada con una solución de sublimado al 1 : 1000,
aplicaba especialmente en el fondo de saco posterior
varios tapones de algodón hidrófilo empapados pri-
meramente con la solución, taponando luego la vagi-
na con tapones secos. Dejaba la cura dos días, re-
comendando que durante los mismos no practicara
la enferma inyección alguna; y al par de días desta-
ponaba y hacía un lavado con agua al sublimado.
Habían cesado los dolores, pero el tinte azul era un
obstáculo para el exámen, por lo cual se valía enton-
ces de tapones impregnados de glicerina que renova-
ba al día siguiente, en pos de los cuales se decoloraba
la vagina, viniendo en conocimiento de la falta de se-
creción y de que las ulceraciones se hallaban modifi-
cadas, quedando tan sólo congestión, que cedía á los
pocos días á beneficio de curas con algodón hidrófilo
y lavados bicotidianos con agua al sublimado.

A la par, propinaba el azul de metileno al interior:
y reflejo de los hechos mencionados y de los trata-
mientos seguidos para administrar esta sustancia, ha
publicado dicho autor varias hojas clínicas, escogien-
do las de referencia á los casos más típicos observa-
dos en su clínica; de vaginitis de gran intensidad,
contando en los nueve casos expuestos, siete curacio-
nes; todas ellas en casos en los cuales la abundancia