

y 250 al día, con $\frac{1}{5}$ de la cifra total en el desayuno. de $\frac{1}{5}$ a $\frac{2}{5}$ al mediodía, y de $\frac{2}{5}$ a $\frac{3}{5}$ por la noche.

En conjunto, la impresión respecto a las posibilidades terapéuticas de la nueva insulina es muy favorable. Los resultados menos satisfactorios se obtienen en los enfermos con necesidad relativamente elevada de insulina de acción rápida.

EMPLEO DEL BAL (BRITISH ANTI-LEWISITE) EN EL TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN MERCURIAL, ARSENICAL Y DE OTROS TÓXICOS

Dres. WARFIELD T. LONGCOPE y JOHN A. LUETSCHER

De la Clínica Médica de Johns Hopkins University and Hospital

EL BAL (British anti-lewisite), ó 2,3 dimercapto propanol, es un compuesto químico descubierto después de los brillantes estudios de varios investigadores, en especial los del profesor PETERS y sus colaboradores. STROCKEN y THOMPSON revelaron su acción como antídoto de la lewisita.

Es sabido que la acción tóxica del arsénico se debe a su unión con los grupos sulfidrilo de las proteínas celulares, con lo que se impiden las funciones de ciertas enzimas, ligadas a dichos grupos para su función. Las primeras tentativas para combatir la intoxicación arsenical con la cisteína y el glutatión, los cuales contienen el grupo sulfidrilo, no resultaron definitivas; el BAL, en cambio, por ser un dithiol, forma con el arsénico un compuesto atóxico, mucho más estable que los obtenidos con los monothioles.

Estos experimentos tienen relaciones más estrechas con la química enzimática, pero no carecen de importancia en terapéutica, aspecto considerado en estas líneas.

Durante la guerra, estudiamos y tratamos las lesiones por contacto de gases venenosos en el Arsenal de Edgewood. Sabíamos que PETERS había empleado el BAL para evitar la formación de ampollas provocadas por la Lewisita, con resultado si se aplicaba de 15 a 30 minutos después del contacto. EAGLE, halló experimentalmente que, además de los animales de laboratorio, los tripanosomas inmovilizados por los arsenicales podían revivir con el BAL.

Como consecuencia, lo empleamos en pomada del 5 al 10 % en los casos de dermatitis por contacto con la adamsita o clorarsen difenilamina, con resultados tan satisfactorios, que decidimos su ensayo en las dermatitis arsenicales medicamentosas.

EAGLE obtuvo un preparado intramuscular en forma de cápsulas con el 5 al 10 % de BAL con el 20 % de benzoato de benzilo en aceite de cacahuete, empleada desde entonces en vez de la pomada. La inyección intramuscular de 3 mg. por kg. de la solución al 10 % casi nunca motiva molestias a los individuos normales. Como el BAL se elimina con rapidez, la dosis puede repetirse sin peligro cada 4 horas.

Al aumentar la dosis a 5 mg. por kg. aparecen síntomas de intoxicación in-

mediata en dos tercios de los sujetos, para desaparecer poco después de 30 minutos. TYE y SIEGAL dicen haberlos calmado en un paciente con 6 c.c. de solución de adrenalina al 0,1 % y haberlos prevenido con 50 mg. de esta sustancia por vía oral media hora antes de inyectar el BAL.

Síntomas de intoxicación por el BAL: 1) Náusea y vómitos; 2) cefalea; 3) sensación de ardor en la boca; 4) constricción de la garganta; 5) conjuntivitis; 6) prurito; 7) ardor peniano; 8) sudor en la frente y manos; 9) dolor abdominal; 10) temblor y estremecimientos; 11) dolor lumbar; 12) elevación de la tensión arterial.

Sólo tratamos con BAL 15 casos de dermatitis por la arsfenamina. Los resultados han sido muy satisfactorios, a veces contundentes; con frecuencia, a las 24 horas de las inyecciones, aun en los casos graves, el edema, el eritema y el prurito desaparecieron, en tanto que la vesiculitis húmeda se secaba. En los casos precoces se inicia la descamación, convertida en exfoliación en los antiguos. La mejoría completa, de todos modos, requiere casi siempre varios días.

EAGLE observa que de 51 pacientes con dermatitis exfoliativa grave, 40 mejoraron a los 5 días y curaron a los 15. CARLETON y PETERS han registrado resultados completos en el 70 % de los casos, con duración media de la dermatitis de 21,5 días; en las series testigo, sin tratamiento con BAL, la duración alcanzó a 62,5 días.

La cantidad de arsénico, la hipersensibilidad del paciente y las infecciones secundarias de la piel, parecen modificar el porcentaje de curaciones. La cantidad de BAL empleada y la duración del tratamiento son factores importantes, puesto que se lamentan frecuentes recaídas si el antídoto no se aplica con suficiente insistencia.

La cantidad de arsénico presente en la orina aumenta al comenzar el tratamiento, lo que demuestra que éste se moviliza de los tejidos. EAGLE encontró que el BAL es eficaz en la encefalitis hemorrágica arsénica (5 casos) y, posiblemente, de cierto valor en las discrasias de la sangre (15 casos.); HOLLEY ha citado 12 casos de agranulocitosis tratados con BAL sin una sola muerte. Su uso inmediato en casos de envenenamiento accidental con dosis tóxicas de arsenicales antisifilíticos, ha tenido gran éxito, así como también en el tratamiento de la purpura trombopénica postarsfenamínica y de la neuritis óptica postripar-samídica.

Hemos tratado también a 61 pacientes intoxicados con mercuriales. Muchos de ellos, con ingestión de cantidades superiores a 1 gm., atravesaban momentos críticos, con colapso, hemoptisis, diarrea sanguinolenta, coloración cianótica y extensas úlceras de las encías. La uremia evolucionó fatalmente en dos de ellos. De los 59 pacientes que curaron, la mejoría siguió con sorprendente rapidez en todos, excepto en 2. Los síntomas cedieron a las 24 horas y, aun los más gravemente afectados, sintieron desaparecidas sus molestias a los 3 días.

Se deben apreciar dos factores para contar con el resultado definitivo: el intervalo entre la ingestión del tóxico y la aplicación del antídoto y, por otra parte, la cantidad de BAL y la duración del tratamiento.

De lo anterior se deduce que la aplicación rápida del BAL es de importancia decisiva. Se trataron con este agente, antes de las 4 horas, 38 intoxicados que habían ingerido de 1 a 20 gm. de bicloruro de mercurio, sin que se lamentara ningún caso fatal. En un grupo similar asistido con los procedimientos ordinarios, se registraron 27 muertes de los 86 comprendidos.

También es imperativo, además de la rapidez, la cantidad del antídoto. La primera dosis que utilizamos era de 300 mg. (5 m. por Kg.), seguida a las 3 horas de otros 150 mg., repetidos cada 4 horas, hasta un total de 600 mg. en el lapso de las primeras 12 horas. Las dosis se reducen según se atenúan los síntomas, aunque, en los casos de intoxicación masiva, es prudente la aplicación de 150 a 300 mg. diarios durante varios días. En un paciente intoxicado

con 3 gm. de bicloruro, se descubrió el mercurio en las heces durante 15 días; su insuficiencia renal se agravó al interrumpir el tratamiento demasiado pronto.

El BAL no provocó toxicidad en ninguno de estos enfermos, aunque a veces las dosis fueron superiores a las aconsejadas. Trece de ellos se medicaron con cantidades totales de 1,5 a 3 gm. Algunos sintieron ligeras parestésias en la lengua y las extremidades; otro se quejó de enrojecimiento de la cara, sudor, dolores en las extremidades y sensación de ardor en el epigastrio. En dos mujeres se comprobaron extrasístoles. En algunos se registró la elevación ligera de la presión arterial.

La tolerancia a esta substancia es muy posible que se deba a las grandes cantidades de mercurio en el organismo, las cuales se neutralizan con el BAL inyectado; la combinación se excreta en poco tiempo y, además, por su conjunción, tanto el BAL como el mercurio quedan inertes.

No se olvidaron otras medidas de tratamiento, como el lavado de estómago con sulfoxilato de formaldehído de sodio y la administración abundante de líquidos. A los colapsados se les sostuvo con transfusiones.

Se ha intentado extender el empleo del BAL a la intoxicación por otros metales, por ejemplo, las complicaciones de la terapia con el oro (dermatitis, esomatitis, trombopenia, púrpura y granulocitopenia).

También se cuenta con algún experimento que indica la posible utilidad del BAL en las intoxicaciones con antimonio.

Por otra parte, se ha demostrado que la administración de BAL a los animales intoxicados con plomo, aumenta la acción tóxica de este metal. Sin embargo, se comprobó que la excreción urinaria del tóxico aumentaba.

Los resultados parecen similares en los envenenamientos con el cadmio, puesto que, como en el caso del plomo, las combinaciones formadas por BAL y cadmio («in vitro») son tan tóxicas como el mismo cadmio. Se supone que la disociación del compuesto BAL y cadmio ocurre en el riñón, por lo que sus células se ven atacadas por el metal a alta concentración.

No se ha dado explicación plausible al hecho de que el BAL, antes de la administración de aloxán, evite la diabetes en las ratas. e todos modos, se manifiesta ya el trastorno aloxánico.

La aplicación más reciente del BAL ha sido en la polineuritis. FURMANSKI ha presentado las historias de 4 pacientes de neuropatías infecciosas y metabólicas, sin respuesta a las vitaminas y al extracto hepático, pero con evolución rápida curativa después de las inyecciones de BAL.

Creemos en la necesidad de nuevas investigaciones para completar nuestros conocimientos acerca del BAL. Sin embargo, es legítimo concluir con tres afirmaciones deducidas de los experimentos recientes: 1) Su importancia en la investigación bioquímica; 2) su valor práctico en el tratamiento de las dermatitis arsenicales y otras formas de intoxicación por este metal; 3) sus propiedades curativas en los envenenamientos por el mercurio y, posiblemente, por el oro, con la condición de su empleo inmediato y en la cantidad necesaria.