

71. VÁZQUEZ LÓPEZ, E.—Rev. Clin. Esp., 48, 138, 1953.
 72. VERNÉY, E. B. — Proc. Royal Society Lond., 135, 27, 1947.
 73. VOLT, M.—Brit. J. Pharmacol., 8, 193, 1953.
 74. WISLOCKI, G. B. y KING, L. S.—Amer. J. Anat., 58, 421, 1936.

75. WINGSTRAND, K. G.—Proc. Int. Orn. Congr., pág. 645, 1951.
 76. WEILL, J.—Le syndrome hypothalamique. Masson, París, 1954.
 77. ZUCKERMAN, S.—Lancet, 266, 739, 1954; 266, 789, 1954.
 78. ZILLER PÉREZ.—Ann. Fac. Cienc. Porto, 1940.

ORIGINALES

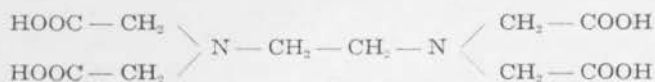
TRATAMIENTO DEL SATURNISMO CRÓNICO CON CALCIO E. D. T. A.

V. GILSANZ, J. M. PALACIOS y G. GILSANZ RICO.

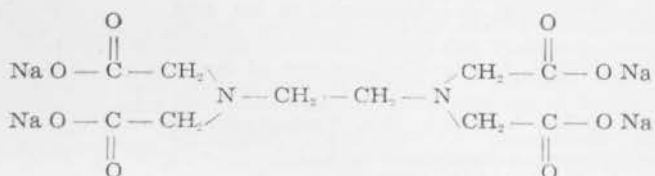
Clinica Médica Universitaria, Madrid. Profesor: V. GILSANZ.

Dada la poca eficacia de los tratamientos que se venían empleando en la intoxicación crónica por el plomo, ha sido grande el interés con que se ha acogido en todo el mundo la introducción de una nueva terapéutica que permite obtener la eliminación de grandes cantidades de plomo con inusitada rapidez y sin peligro de producir al enfermo cuadros tóxicos agudos secundarios a la movilización de sus depósitos plúmbicos. Ello es posible gracias al empleo de un agente quelatante, la sal disódico-cálcica del ácido etilen-diamin-tetra-acético (calcio E. D. T. A.).

El ácido etilen-diamin-tetra-acético es un compuesto poliamino - policarboxílico sintético de fórmula



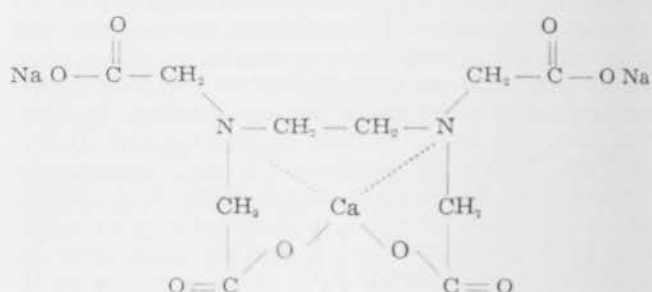
que viene usándose desde hace varios años en diversas industrias, habiéndolo empleado también los anatomopatólogos (HAHN¹, 1951; BIRGE² y cols., 1952) para decalcificar el tejido óseo. Su sal tetrasódica



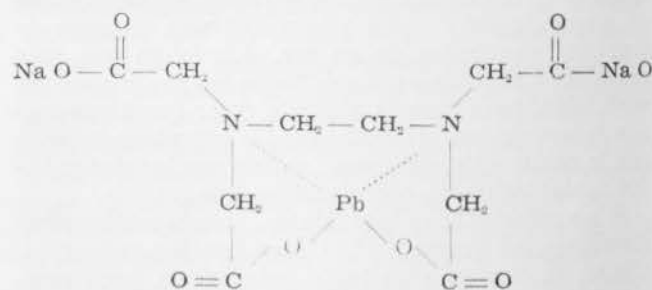
es hidrosoluble, formando con diversos metales compuestos cíclicos muy estables; este tipo de fijación de un ión metálico en un complejo no ionizable recibe el nombre de quelación, llamándose quelato metálico al producto resultante. La afinidad del ácido E. D. T. A., grande para el Na y K, es mayor para el Ca y Mg y aun más intensa para el Cu, Ni, Co y Pb, así como para otros metales como el itrio, americio y plutonio. Estas afinidades hacen que cuando se inyecta la sal tetrasódica del E. D. T. A. se combine fundamentalmente con el calcio sérico, que

se elimina en forma de quelato, produciéndose una hipocalcemia que puede conducir a la tetania (POPOVICI, RUBIN, REINOVSKY y GESCHICKTER³, 1950), propiedad ésta que fué utilizada por GELLHORN⁴ en el tratamiento de las hipercalcemias.

Si en lugar de la sal tetrasódica se emplea la disódico-cálcica (quelato cálcico) de fórmula



se evita la hipocalcemia (SPENCER y cols.⁵, 1952) y en cambio el calcio del complejo es desplazado de esta posición por alguno de los metales cuya afinidad por el E. D. T. A. es superior a la del calcio, en especial por el plomo. Fijado así el plomo en forma de quelato



es eliminado por la orina con gran rapidez y en forma inofensiva, puesto que no es ionizable. De este modo, aunque se eleve su nivel en sangre como paso previo a su eliminación renal, el enfermo no acusa síntoma alguno.

En 1952, RUBIN y cols.⁶ ensayaron este derivado cálcico del E. D. T. A. en el saturnismo experimental, usándolo ese mismo año en veterinaria HOLM y cols.⁷ y en el hombre BESSMAN, REID y RUBIN⁸. Posteriormente, han comunicado los resultados logrados en un pequeño número de casos con este tratamiento BELKNAP⁹, FOREMAN¹⁰, KARPINSKI¹¹, COTTER¹², HARDY, ELKINS, RUOTOLO, QUIMBY y BAKER¹³, BESSMAN,

RUBIN y LEIKIN¹⁴, WADE y BURNUM¹⁵, Mc GILES, MOORE y STILL¹⁶ y algún otro autor.

La mayor parte de los autores citados administran esta sustancia en gota a gota intravenoso, inyectando de 0,5 a 4 gr. diarios durante cinco a diez días. COTTER la emplea por vía oral en dosis de 2 gr. diarios durante siete días.

Desde que tuvimos conocimiento de este tratamiento hemos tenido ocasión de ensayarlo en seis casos, que presentamos a continuación:

Caso 1.º Modesta J., de treinta y siete años, dueña de un bar en el que hace gran consumo de agua de seltz, que pudimos demostrar que contenía 580 gammas de plomo por litro (arrastrado al pasar por un serpentín que la conduce al mostrador. Este motivo de intoxicación saturnina, del que se ocupó hace unos años uno de nosotros—V. G.—, es extraordinariamente frecuente). Desde hace cuatro años viene teniendo astenia, pa-

lidez, anorexia, fuerte estreñimiento y dolores abdominales vagos. Hace dos años tuvo un episodio abdominal agudo que presenta las características de un cólico saturnino. Desde hace tres meses, parálisis radial bilateral.

En la exploración encontramos intensa palidez, fuerte ribete de Burton y la parálisis radial indicada. Tensión arterial y resto de la exploración clínica, normales. ECG y EEG, normales. La eliminación urinaria de plomo era de 237 gammas por litro (379 en 24 horas). En el siguiente cuadro exponemos los datos hematológicos y su evolución bajo el tratamiento con calcio E. D. T. A.

El preparado existente en España (calcio Hausmann) se presenta en ampollas de 5 c. c. que contienen 935 miligramos de la sal calcio-disodio-E. D. T. A. Por ser esta enferma un caso crónico, no creímos necesario hacer el tratamiento intenso recomendado en la literatura, por lo que nos limitamos a inyectar por vía intravenosa una ampolla al día, prolongando en cambio el tratamiento durante veintidós días. Vistos los resultados logrados, hemos adoptado esta técnica de administración en todos los demás casos.

	Hematies	Hb. %	Punteado basófilo por 1.000	Reticulocit. por 1.000	Pb. en orina gammas por 1.000 c. c.	Ribete de Burton
Antes del tratamiento.....	2.420.000	40	300	29	237	++++
A los 4 días.....	2.560.000	52	40	90	4.300	+
A los 10 ".....	3.000.000	70	5	40	3.000	No.
A los 15 ".....	3.580.000	72	No.	20	1.460	No.
A los 22 ".....	3.900.000	75	No.	2	520	No.

Este caso tenía una anemia excepcionalmente intensa para lo que suele existir en el saturnismo, donde rara vez baja de 3.000.000 el número de hematíes y de 70 por 100 la hemoglobina¹⁶. Pese a ello, la recuperación fué verdaderamente brillante, precediéndose de una crisis reticulocitaria. Un mes después de terminado el tratamiento, y sin haber sido sometida a medicación alguna, tenía 4.200.000 hematíes con 85 por 100 de hemoglobina.

Es también notable la rapidez con que desaparecieron los hematíes con punteado basófilo, presentes en esta enferma en cantidad des acostumbrada.

Al mismo tiempo que ocurrían esas modificaciones hematológicas, el estado general de la enferma cambió de modo sorprendente: en 5-6 días recuperó el apetito, desaparecieron el estreñimiento, las molestias abdominales y la astenia, ganó de peso y de ser una enferma con aspecto de verdadera gravedad, en menos de una semana se encontró bien. Simultáneamente se fué borrando el ribete de Burton hasta desaparecer por completo. La parálisis radial cesó en quince días en el lado izquierdo, persis-

tiendo en el derecho, para ir desapareciendo lentamente y dejando una paresia residual.

La médula ósea, que antes del tratamiento mostraba gran anisocitosis y numerosos elementos con punteado basófilo, a los doce días de él sólo presentaba una notable hiperplasia de la serie roja y un mes después era normal.

Destaquemos finalmente la cuantía de la eliminación de plomo, que llegó a ser de casi 5 miligramos diarios al comienzo del tratamiento (4.300 gammas por 1.000 con diuresis de 1.100 c. c.).

Caso 2.º Tomás B., esposo de la enferma anterior, e intoxicado de igual modo. Desde hace seis años viene presentando palidez, astenia, anorexia y estreñimiento de hasta ocho y diez días de duración. En el curso de este tiempo ha sufrido seis accidentes que parecen corresponder a crisis de encefalopatía saturnina. En la exploración encontramos una palidez grisácea muy acusada, un ribete de Burton moderado, abdomen tenso, doloroso difusamente a la presión. Tensiones normales. Fondo de ojo normal. Presentaba un síndrome extrapiramidal con amimia, ligera hipertonía y bradileocinesia no muy acusada. Mostraba además, desde el punto de vista psíquico, un síndrome depresivo con crisis de irritación. EEG normal.

Tratado del mismo modo que el anterior, la evolución fué la siguiente:

	Hematies	Hb. %	Punteado basófilo por 1.000	Reticulocit. por 1.000	Pb. en orina gammas por 1.000 c. c.	Ribete de Burton
Antes del tratamiento.....	3.460.000	70	25	18	1.135	++
A los 2 días.....	3.600.000	80	15	37	—	++
A los 6 ".....	3.750.000	78	3	43	6.400	+
A los 8 ".....	—	—	—	25	—	Dudoso.
A los 10 ".....	4.250.000	78	No.	12	3.300	No.
A los 20 ".....	4.800.000	86	No.	3	650	No.

La mejoría clínica de este enfermo fué aún más acusada y rápida que la del caso anterior: en cuatro o cinco días desapareció su palidez, recuperó el apetito, etc., al mismo tiempo que se borraba su síndrome neurológico, recuperando la expresividad y cambiando su carácter. En este caso la respuesta hematológica fué más rápida y completa, puesto que la anemia inicial era menor; la punción esternal, efectuada a los doce días, no acusó anormalidad alguna, salvo una ligera hiperplasia de la serie roja.

Puede verse en el cuadro anterior la evolución de la crisis reticulocitaria, que alcanzó su máximo al sexto día de tratamiento, para después descender de modo bastante rápido.

La eliminación de plomo fué muy intensa, llegando un día a 6.080 gammas (6.400 gammas por litro con diuresis de 950 c. c.).

Caso 3.º Juliana D., de cuarenta y ocho años. Trabaja en el campo, utilizando con frecuencia antiparasitarios que contienen plomo. Hace dos meses empezó a tener frecuentes dolores abdominales con retortijones y ruidos hidroaéreos. Estreñida de hasta diez días. En la exploración resaltaba un intensísimo ribete de Burton,

palidez de mucosas y dolorimiento abdominal generalizado.

La eliminación urinaria de plomo era de 182 gammas por litro. Presentaba una anemia de 3.040.000 hematíes con 60 por 100 de hemoglobina. Punteado basófilo en el 37 por 1.000 de los hematíes.

No pudimos seguir a esta enferma con el detalle de las anteriores, pues no quiso hospitalizarse. Indicado el mismo tratamiento usado en los casos anteriores, volvió a los veintiséis días diciendo que desde las primeras inyecciones habían desaparecido todas sus molestias. En esos días había engordado 3 kilos. Repetido el análisis de sangre encontramos tenía 4.400.000 hematíes con 90 por 100 de hemoglobina y sin punteado basófilo. El ribete de Burton había casi desaparecido, aunque buscándolo intencionadamente aún podía encontrarse en los incisivos superiores.

Caso 4.º Nieves L., sirviente de un bar, intoxicada como los casos 1.º y 2.º por el agua de seltz. Desde hace tres años viene teniendo estreñimiento de hasta catorce días de duración. En este tiempo ha tenido seis u ocho cólicos abdominales que fueron diagnosticados de apendicitis, obstrucción, etc. Desde hace veinte días, parálisis radial bilateral.

Presentaba en la exploración palidez moderada, intenso ribete de Burton y la parálisis radial citada. Fué tratada igual que los casos anteriores, con una ampolla de 935 mg. de calcio E. D. T. A. por vía intravenosa, diariamente, durante veinte días.

	Hematíes	Hb. %	Punteado basófilo por 1.000	Reticulocit. por 1.000	Pb. en orina gammas por 1.000 c. c.	Ribete de Burton
Antes del tratamiento.....	3.200.000	65	30	6	153	++++
A los 4 días.....	3.380.000	70	4	28	2.400	++
A los 9 ".....	3.800.000	80	No.	60	1.100	+
A los 15 ".....	3.950.000	82	No.	15	—	No.
A los 20 ".....	4.000.000	80	No.	—	160	No.

La evolución de esta enferma fué también buena, aunque no tan brillante como en los casos 1.º y 2.º, pues si bien mejoraron el estado general, el estreñimiento, el apetito, etc., y desapareció el ribete de Burton; la parálisis radial no cedió prácticamente nada. Un segundo tratamiento hecho dos meses más tarde no produjo efecto alguno. En este caso la eliminación de plomo fué siempre inferior a la de los otros enfermos; en el segundo tratamiento no pasó de 200 gammas diarias, quedando luego estabilizada en 30 gammas.

Caso 5.º Sebastián A., de veintiocho años, linotipista. Hace tres meses empezó a tener fuerte estreñimiento y dolores abdominales imprecisos, al tiempo que perdía el apetito y se ponía pálido. Hace mes y medio tuvo un accidente abdominal agudo que fué diagnosticado de cólico nefrítico, cediendo con morfina. Siguió luego con sus molestias anteriores hasta veinticuatro horas antes de ser visto por uno de nosotros (J. P.), en que empezó a tener dolor abdominal generalizado, acompañado de vómitos, localizándose más tarde en toda la mitad derecha del abdomen. Visto por nosotros, en la exploración encontramos un intenso ribete de Burton que, junto con su profesión, nos indujeron a hacer el diagnóstico de cólico saturnino. Un análisis de sangre demostró una anemia de 3.800.000 hematíes con 75 por 100 de Hb. y numerosos hematíes con punteado basófilo, siendo normal la serie blanca. Intencionadamente

preconizamos como único tratamiento una inyección intravenosa de calcio E. D. T. A., con la cual a los sesenta minutos empezó a desaparecer el dolor, que media hora más tarde ya no existía, hasta el punto de que el enfermo creía que se le había puesto un calmante. Seis horas más tarde se inició de nuevo dolor periumbilical, que desapareció rápidamente con otra inyección. En estos días estamos continuando su tratamiento sin que desde entonces note molestia alguna.

Caso 6.º Camilo C. Se trataba de un electricista que había desarrollado un intenso cuadro de saturnismo, con parálisis radial, varios años antes. Desde entonces había sido tratado intensamente en varias clínicas con calcio, vitamina D, etc., con lo que había desaparecido toda su sintomatología menos la parálisis radial, que presentaba aspecto de ser una secuela irreparable. No tenía anemia ni punteado basófilo; la médula ósea era normal y la eliminación de plomo era de tan sólo 32 gammas por 24 horas, o sea dentro de los límites normales.

Aunque se puede afirmar que su saturnismo estaba curado, le tratamos con calcio E. D. T. A., ante todo por la posibilidad, remota desde luego, de que pudiera influir sobre su parálisis, y también ante el gran deseo del enfermo, que se proporcionó el preparado norteamericano Versene, que recibimos en comprimidos para su administración oral. Aprovechamos este caso para estudiar las variaciones de las cifras de calcio y fósforo séricos bajo la acción de esta medicación.

El tratamiento consistió en la administración oral de 2 gr. diarios de Versene, divididos en cuatro tomas y prolongado durante siete días.

Fecha	Hematíes	Hb. %	Leucocitos	Ca	P
18-IX	4.340.000	90	6.050	9,4	3,75
22-IX	4.460.000	90	4.000	11,0	6,2
24-IX	4.260.000	88	4.350	9,5	5,1
26-IX	3.640.000	83	4.300	10,2	5,5
28-IX	3.340.000	85	4.200	10,7	5,3
1- X	3.300.000	84	4.200	11,0	5,0

Durante el tratamiento el enfermo acusó ligeras molestias digestivas (náuseas, digestión pesada, etc.).

Es interesante el hecho de que la medicación produjera una anemia y una leucopenia bien marcadas, al tiempo que elevaba las cifras de calcio y fósforo en sangre.

La parálisis del enfermo no se modificó.

DISCUSIÓN.

El tratamiento clásico del saturnismo crónico comprende dos períodos: el primero, encaminado a producir el depósito del plomo en el esqueleto, y el segundo, orientado a movilizar el plomo de los huesos y a hacer que se elimine.

En la primera fase, todos los autores están de acuerdo en la eficacia de la administración de calcio intravenoso, junto con una dieta rica en calcio y fósforo y suplementada con vitamina D, a la que KETY y LETONOFF¹⁹ y también CANTAROW²⁰ proponen añadir citrato sódico (2 gr. tres veces al día) y HOLMES y cols.²¹ ácido ascórbico. Con esta medicación los síntomas del saturnismo indudablemente ceden y en el curso de unas semanas el enfermo queda aparentemente curado; pero como conserva grandes cantidades de plomo almacenadas en los huesos, basta que sufra una infección, que haga un día mucho ejercicio, que coma o beba con exceso, etc., para que resurja la sintomatología, apareciendo un cólico, una parálisis radial o una encefalopatía. De ahí la necesidad de completar el tratamiento con la segunda fase o de eliminación.

Pero esta fase, para la que se han utilizado múltiples procedimientos (dieta pobre en calcio y rica en fósforo, cloruro amónico, yoduros, parathormona, etc.), entraña el peligro de desencadenar fenómenos de saturnismo agudo, siendo muchos los autores que se muestran partidarios de no efectuarla (KEHOE y THAMAN²², MCKHANN y VOGT²³, etc.) alarmados especialmente por la frecuente presentación de accidentes cerebrales si el tratamiento es lo suficientemente intenso para que pueda considerarse eficaz. KEHOE llega a decir que es preferible esperar los 12 a 18 meses que tarda el plomo en eliminarse espontáneamente. BELKNAP lo emplea, pero sólo en sujetos que se encuentran previamente en perfecto estado general, con más de 4.000.000 de hematíes, más de 80 por 100 de Hb., menos de 5 por 1.000 de hematíes con

punteado basófilo y una eliminación urinaria de plomo menor de 150 gammas.

El empleo del calcio E. D. T. A. ha hecho, a nuestro juicio, desaparecer estos problemas, puesto que nos permite prescindir de la primera fase de la terapéutica clásica (aunque posiblemente bajo su acción aumente, transitoriamente, el depósito de plomo en los huesos, no es ése su efecto principal ni el que buscamos) y priva a la segunda de todo peligro, ya que el plomo del quelato que circula por la sangre y sale por la orina, al no ser ionizable, es totalmente inofensivo. Por esta misma razón puede emplearse esta medicación, sea cualquiera el estado previo del enfermo (véase nuestro caso 1.º), sin tener que aguardar semanas o meses a que su estado general mejore.

A estas ventajas se unen la mayor intensidad de la eliminación de plomo lograda, la rapidez con que se consigue y la pronta desaparición de la casi totalidad de los síntomas de los enfermos.

Si revisamos nuestros casos y los comparamos con los resultados logrados en otros 38 tratados anteriormente por los procedimientos clásicos, encontramos que los síntomas generales (astenia, anorexia, estreñimiento, etc.) desaparecieron bajo la acción del calcio E. D. T. A. en cuatro a seis días, mientras que antes no cedían, sino muy lentamente, en el curso de las dos o tres primeras semanas de medicación. El ribete de Burton desaparece en seis a quince días, mientras que antes perduraba en general durante meses, o al menos durante las dos semanas de la fase de fijación y otras dos o tres de la de movilización. La anemia se recupera igualmente en un tiempo mucho menor y el punteado basófilo se borra en unos diez días, mientras que antes no era raro encontrarlo a los dos o tres meses de medicación ininterrumpida.

El síndrome que peor ha obedecido en nuestros casos a la medicación ha sido la parálisis radial: en el caso 1.º desapareció en unos días la parálisis del lado izquierdo, pero la del derecho cedió muy lentamente, quedándole durante varios meses una paresia acusada. En el caso 4.º la parálisis radial no se modificó en absoluto, pese a ser muy reciente (veinte días de duración en el momento de iniciar el tratamiento). En el caso 6.º tampoco pudimos observar mejoría alguna, aunque en éste, por su larga fecha, era de esperar el fracaso.

Esta falta de respuesta de las parálisis periféricas a la movilización del plomo es otro dato a valorar en el oscuro problema de las llamadas "neuritis" saturninas que por sus características clínicas parecen acompañarse de lesiones musculares (ALDEN TURNER²⁴) ocasionadas por el plomo, quizá en virtud de su acción sobre los sistemas enzimáticos encargados de la resíntesis de la fosfocreatina (STEIMAN²⁵).

Por el contrario, el síndrome extrapiramidal que presentaba el caso 2.º cedió rápidamente

bajo el tratamiento, cosa que indica que obedecía a una acción tóxica directa del plomo sobre el S. N. C.

Queremos, por último, referirnos a tres aspectos de interés. Uno, es la cuantía de la eliminación de plomo conseguida en nuestros enfermos, que superan a las encontradas por BESMAN, RUBIN y LEYKIN¹⁴, quienes afirman que cada 500 mg. de calcio E. D. T. A. condicionan la eliminación de 1,8 mg. de plomo, mientras en nuestros enfermos las eliminaciones han sido superiores.

El segundo, es la existencia de una crisis reticulocitaria que precede a la desaparición de la anemia. Y, por último, hemos de destacar que en los casos tratados por vía intravenosa, administrando 935 mg. de calcio E. D. T. A. diarios durante 20-22 días, no hemos podido objetivar manifestación tóxica alguna. En cambio, en el caso 6., tratado por vía oral con otro preparado y en dosis de 2 gr. diarios durante siete días, se presentaron alteraciones digestivas (descritas también por SIBBURY en uno de sus casos), elevación del calcio y del fósforo séricos y una anemia y leucopenia progresivas, que obligan a pensar en una acción depresora de la médula ósea desorrollada por el Versene. Hay que tener en cuenta que en este enfermo ya no existía saturnismo, sino una parálisis radial residual, por lo que las condiciones de la médula ósea tenían que ser distintas de aquellas presentes en los enfermos en plena intoxicación.

Respecto al efecto del calcio E. D. T. A. en el cólico saturnino aun siendo brillante, no tiene nada de excepcional, pues iguales resultados se observan a veces con la inyección de gluconato cálcico, que incluso puede ser más rápido en su acción por obrar como espasmolítico. Precisamente esta mayor tardanza en el efecto del calcio E. D. T. A. quizá pueda indicar que no obra en su calidad de sal cálcica, sino que su efecto es debido a la inactivación del plomo circulante.

SUMARIO.

Los autores comunican los resultados obtenidos en el saturnismo crónico con el tratamiento con calcio E. D. T. A., que comparan con la técnica terapéutica clásica. Encuentran que la administración intravenosa de calcio E. D. T. A. va seguida de una rapidísima desaparición de toda la sintomatología, salvo la parálisis radial, que cede más despacio o no obedece al tratamiento. La anemia desaparece tras una crisis reticulocitaria. La eliminación urinaria de plomo se intensifica enormemente. En un cólico saturnino la inyección de calcio E. D. T. A. produjo la desaparición del dolor en noventa minutos.

Administrado por vía intravenosa, en dosis de 935 mg. diarios durante 22 días, no se pro-

dujo en ningún caso manifestación tóxica alguna. En un enfermo con parálisis radial, pero ya curado de las restantes manifestaciones saturninas, tratado con 2 gr. diarios por vía oral durante siete días, aparecieron alteraciones digestivas, elevación de las cifras de Ca y P séricos y anemia y leucopenia progresivas.

BIBLIOGRAFIA

1. HAHN, F. y REYGADAS, F.—Science, 114, 462, 1951.
2. BIRGE, E. y cols.—Am. J. Clin. Path., 22, 192, 1952.
3. POPOVICI, A., RUBIN, M., REINOVSKY, A., y GESCHICKTER, C.—Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 74, 415, 1950.
4. GELLHORN, A.—cit. COTTER.
5. SPENCER, H., VANHINSOTT, V., LEVIN, I. y LAZLO, D.—J. Clin. Invest., 31, 1.023, 1952.
6. RUBIN, M., GUNAC, S. y POPOVICI, A.—J. Amer. Chem. Soc., 121, 3, 1952.
7. HOLM, L. y cols.—J. Amer. Vet. Med. Ass., 123, 383, 1953.
8. BESSMAN, S., REID, H. y RUBIN, M.—M. Annt. Dist. Columbia, 21, 312, 1952.
9. BELKNAP, E.—Indust. Med., 21, 305, 1952.
10. FOREMAN, H., HARDY, H., SHUFMAN, T. y BELKNAP, E.—Arch. Indust. Hyg. Occup. Med., 7, 148, 1953.
11. KARPINSKI, F., RIEDERS, F. y GURSH, L.—J. Pediatr., 42, 687, 1953.
12. COTTER, L.—Journ. Am. Med. Ass., 155, 606, 1954.
13. HARDY, H., ELKINS, H., RUOTOLO, B., QUIMBY, J. y BAKER, W.—Journ. Am. Med. Ass., 154, 1.171, 1954.
14. BESSMAN, S., RUBIN, M. y LEIKIN, S.—Pediatrics, 14, 201, 1954.
15. WADE, J. y BURNUM, J.—Ann. Int. Med., 42, 251, 1955.
16. MC GILES, N., MOORE, C. y STILL, B.—Lancet, 1, 183, 1955.
17. JIMÉNEZ DÍAZ, C., GILSANZ, V., LINAZASORO, J. y TAMAMES, C.—Rev. Clin. Esp., 40, 163, 1951.
18. GILSANZ, V., PALACIOS, J. y GILSANZ, G.—Ponencia en II Congreso Nacional de Medicina Interna (en prensa).
19. KETY, S. y LETONOFF, T.—Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 46, 476, 1941.
20. CANTAROW, A. y TREMPER, M.—Lead Poisoning. Baltimore, 1944.
21. HOLMES, H. y cols.—J. Lab. Clin. Med., 24, 1.119, 1939.
22. KEHOE, R. y THAMANN, F.—Journ. Am. Med. Ass., 92, 1.418, 1929.
23. MC KHANN, C. y VOGT, E.—Journ. Am. Med. Ass., 101, 1.131, 1933.
24. ALDREN TURNER, J.—Lancet, 1, 661, 1955.
25. STEIMAN, S.—Amer. J. Physiol., 126, 261, 1939.

SUMMARY

The writers report the results attained in the treatment of chronic lead poisoning with calcium E. D. T. A., which they compare with the classic therapeutical technique. They found that the intravenous administration of calcium E. D. T. A. is followed by an extremely rapid disappearance of all symptoms with the exception of radial nerve palsy which is slower in disappearing or does not respond to treatment. Anaemia disappears after a reticulocyte crisis. The urinary excretion of lead increases remarkably. In a colic of lead poisoning the injection of calcium E. D. T. A. gave relief of pain in 90 minutes.

Doses of 935 milligrams daily were given intravenously for 22 days; toxic manifestations never occurred. A patient with radial nerve palsy whose remaining manifestations of plumbism had been cured was treated with 2 gm. daily by oral route for 7 days; digestive disturbances, rise in the serum Ca and P levels and progressive anaemia and leukopenia occurred.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren berichten über ihre Ergebnisse bei der Behandlung des chronischen Saturnismus mit Calcium E. D. T. A. die man mit der klassischen therapeutischen Technik vergleicht. Man beobachtete bei der intravenösen Verabreichung von Calcium E. D. T. A. ein schnelles Verschwinden aller Symptome mit Ausnahme der Radialisparalyse, die nur langsam oder garnicht auf die Behandlung anspricht. Die Anaemie verschwindet nach einer Retikulozytenkrisis; die Bleiausscheidung durch den Urin wird sehr verstärkt. Bei einem Bleikolik führte die E. D. T. A. Kalkinjektion innerhalb 90 Minuten zum Verschwinden des Schmerzes.

22 Tage lang verabreichte man intravenoes 935 mg. des Medikamentes, ohne dass es zum Auftreten von toxischen Anzeichen gekommen waere. Bei einem Patienten mit Radialisparalyse, bei dem die übrigen Bleivergiftungserscheinungen bereits verschwunden waren, träte 7 Tage nach einer täglichen Dosis von 2 gr. Verdauungsbeschwerden auf mit Zunahme des Calciums und Phosphors im Serum und eine progressive Anaemie und Leukopenie.

RÉSUMÉ

Les auteurs communiquent les résultats obtenus dans le saturnisme avec le traitement par calcium E. D. T. A.; ils les comparent à la technique thérapeutique classique. Ils considèrent que l'administration intraveineuse de calcium E. D. T. A. est rapidement suivie de la disparition de toute la symptomatologie, sauf la paralysie radiale qui cesse plus lentement, ou n'obéit pas au traitement. L'anémie disparaît après une crise réticulocytaire. L'élimination de plomb par l'urine s'intensifie énormément. Dans une colique saturnine l'injection de calcium E. D. T. A. produit la disparition de la douleur en 90 minutes. Administré par voie i. v. a la dose de 935 mg. quotidiens, pendant 22 jours, il ne se presenta aucune manifestation toxique. Chez le malade avec paralysie radiale, mais déjà guéri des autres manifestations saturnines, traité quotidiennement par voie orale avec 2 gr., pendant 7 jours, des altérations gastriques se présentèrent, élévation des chiffres de Ca et P sériques et anémie et leucopénie progressives.

TENTATIVAS PARA AUMENTAR A PERMEABILIDADE DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA POR MEIO DE CERTAS SUBSTANCIAS FARMACOLÓGICAS VASODILATORAS, MEIOS FÍSICOS E BIOLÓGICOS, ASSOCIADAS A ANTIBIÓTICOS E DETERMINAÇÃO DESTES NO LÍQUIDO CÉFALO-RAQUEANO

NILSON REZENDE, M. D.

Pesquisador visitante e docente na Universidade de St. Louis (E. U.).

HIRAM ESSEX, PH. D.

Catedrático de Fisiologia, com o auxílio técnico de A. MEEKER.

Trabalho realizado na Mayo Clinic, Rochester, Minn. E. U. (*)

Em trabalhos anteriores, um de nós (REZENDE^{1, 2, 3, 4}), mostrou os resultados da introdução de antibióticos e outras substâncias far-

macológicas nas carótidas primitivas e outras artérias de cães.

A comunicação que ora fazemos, se relaciona à introdução de antibióticos, associadas a certas substâncias farmacológicas vaso-diladoras e a meios físicos e biológicos terapêuticos. A técnica da determinação foi realizada com meios mais sensíveis⁵, de jeito a permitir, com mais precisão, uma determinação de antibióticos no líquido céfalo-raqueano. Os remédios foram introduzidos nas carótidas primitivas por meio de uma agulha ou cateter, colocado intra-arterialmente. Como ficou dito nos trabalhos anteriores, o método foi usado para verificar os efeitos na introdução de substâncias farmacológicas nas artérias de vários órgãos.

MÉTODOS E RESULTADOS.

As experiências foram realizadas em cães, anestesiados por meio de pentobarbital sódio (nembutal) injetado endovenosamente em doses de 25 miligramas por quilo de peso.

Depois de uma incisão mediana na face anterior de pescoço, as carótidas eram expostas na sua porção inferior, isoladas e um cadarço de meio centímetro, de largura de 20 cents. de comprimento, passado por baixo da artéria, à maneira de sutura, no sentido de se poder elevá-

(*) Os trabalhos iniciais publicados pelo Dr. NILSON REZENDE foram realizados no Laboratorio de Fisiologia da Fac. de Medicina de Valencia, España, do catedrático professor J. GARCIA-BLANCO.