

pecto infantil como de un niño de seis años, con ausencia completa de caracteres sexuales secundarios (figura 1). Psiquismo también correspondiente a esa misma edad. Llama en seguida la atención el abultamiento en ambas rodillas, más manifiesto en lado derecho, comprobándose a la palpación de consistencia líquida; también existe algo en ambos tobillos, más en el izquierdo,

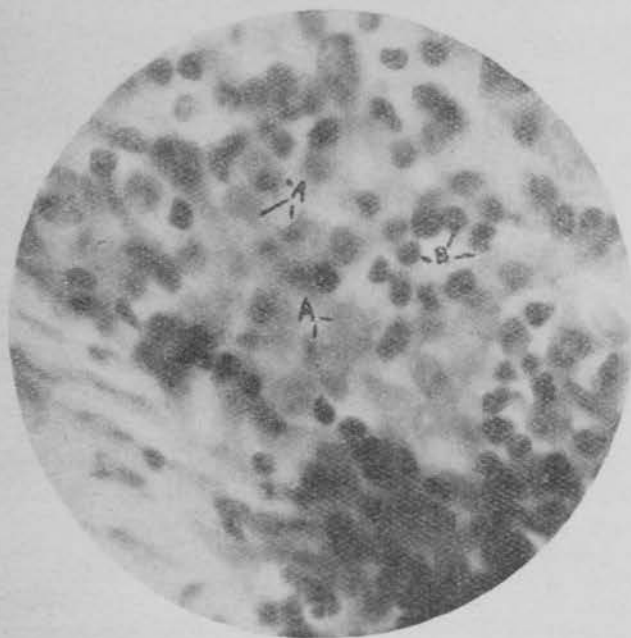


Fig. 4.—Aumento medio: A. Gran hiperplasia de células reticulares de los senos del ganglio, que llenan éstos. Entre ellas, aparecen linfocitos y algunos leucocitos (B).

pero aquí muy escaso. Los movimientos articulares pueden hacerse sin ninguna dificultad y sin que el enfermo experimente dolor, lo mismo que a la palpación. En ambas regiones inguinales se perciben varias adenopatías del tamaño de avellanas, duras, indoloras y rodaderas; igualmente en las axilas; no están aumentados los ganglios epitrocleares. En cuello existen numerosos gan-

glios, aunque de tamaño más pequeño, entre lentejas y guisantes. Bazo normal a la percusión: no es palpable. Las radiografías demuestran integridad ósea y normalidad en las articulaciones afectadas, salvo una ligera separación de las superficies articulares (fig. 2). Wassermann y complementarias, negativas en sangre, fuertemente positivas en líquido sinovial, en el cual predominan los leucocitos. Wassermann en la madre, positivo. En fórmula leucocitaria, acentuada linfocitosis. Velocidad de sedimentación, 9 a la hora. Cutirreacción a la tuberculina, negativa. El enfermo siempre ha vivido en un pueblo muy pequeño de esta provincia.

Se extirpó uno de los ganglios de ingle, y en el estudio histológico que ha hecho el doctor SUÁREZ LÓPEZ encontró una linfadenitis crónica intensa, con hiperplasia benigna del retículo y zonas de evolución fibrosa discreta (figs. 3 y 4). Histológicamente, nada específico de lúes, aunque las alteraciones referidas bien pueden producirse, entre otros procesos, la sífilis.

He aquí, pues, un caso cuyos síntomas coinciden bastante rigurosamente con la afección descrita por CLUTTON, presentando además infantilismo y adenopatías generalizadas, rasgos no consignados en otras publicaciones.

En este enfermo parece bastante probable la etiología luética, aunque la prueba del tratamiento ha sido poco convincente. Se le ha tratado con penicilina y bismuto, además de Testovirón a pequeñas dosis, observándose una mejoría del estado general y pequeña disminución del derrame sinovial. Continúa en vigilancia.

#### BIBLIOGRAFIA

- CLUTTON, cit. por COMROE.—Lancet, 1, 391, 1886.  
COMROE.—Arthritis and allied conditions. Philadelphia, 1943.  
LEON TIXIER.—Les enfants syphilitiques. Paris, 1931.  
PHILIP S. HENCH y cols.—Ann. of Int. Med., 28, 66, 1948.  
BEYER.—Munch Med. Wschr., 428, 1942.  
BLUM y FATOU.—Presse Med., 1.366, 1925.  
LOUSTE.—Presse Med., 262, 1924.  
YAMPOLSKY y HEYMAN.—J. A. M. A., 132, 309, 1946.

## RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

### UTILIDAD CLINICA DEL B. A. L.

R. ALCALÁ NÚÑEZ.

Clinica Médica del Hospital Provincial, Director: Profesor Doctor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Una de las consecuencias de la primera guerra mundial fué un detenido estudio de los cuerpos gaseosos que pudieran ser empleados como arma de combate, bien por su acción asfixiante, o por su acción irritante, o por su acción vesicante. Pues bien, entre los de este último grupo fué preparado en América, por LEWIS, uno que en honor suyo fué llamado Lewisita, y que químicamente es el dicloruro de clorovinilarsina, siendo su fórmula química  $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}=\text{AsCl}_2$ . Este agresivo no llegó a ser usado; pero según se pudo comprobar experimentalmente, era de unos efectos formidables tanto

irritantes como vesicantes. Consecuentemente con todo ello, al comienzo de la última guerra mundial se redoblaron los esfuerzos para encontrar antídotos a estos gases, y sobre todo se concentraron las investigaciones en encontrar un antídoto a la temible lewisita. PETERS y cols., de la Universidad de Oxford, fueron los que con mayor ahínco trabajaron estos problemas, y ya en 1945 pudieron comunicar el éxito obtenido con la utilización de un cuerpo que posteriormente fué denominado por los americanos B. A. L., iniciales de British Anti Lewisite.

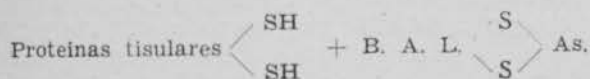
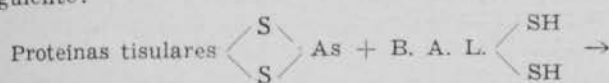
Químicamente, este cuerpo es un dimercaptan con un grupo alcohol primario, y su fórmula es como sigue:



Es un aceite incoloro, estable en estado puro o cuando se disuelve en medios no acuosos, soluble

en agua a la temperatura ambiente en la proporción del 6 por 100, si bien esta disolución se oxida rápidamente. Se prepara mediante bromuración del alil-alcohol a glicol dibromo hidrato, seguida de reacción con hidrosulfito sódico bajo presión. También se puede preparar mediante la hidrogenación del trisulfuro de hidroxipropileno.

La acción detoxicante del B. A. L. es debida a la ruptura de la combinación que el arsénico y otros metales pesados tóxicos forman con las proteínas tisulares. Esta combinación entre los compuestos arsenicales tóxicos y las proteínas tisulares se ha podido demostrar que es fundamentalmente debida a la unión del arsénico con los grupos tiólicos de dichas proteínas, y se ha podido ver, por otra parte, que el arsénico se combina en la proporción de un átomo con dos grupos tiólicos, cerrando un anillo extremadamente sólido que sería el causante de la elevada toxicidad de estos compuestos. Pues bien, teniendo en cuenta todo esto, si administramos un cuerpo que desplace esta doble ligazón, por ejemplo, un dimercaptan, que actuaría mediante la combinación de los dos grupos sulfhídricos con el arsénico, formando un compuesto más estable que el formado entre el arsénico y las proteínas, podremos mejorar la intoxicación. La reacción será, pues, la siguiente:



(lesión bioquímica tisular).

La demostración de la acción detoxicante del B. A. L. se ha hecho experimentalmente probando sus efectos sobre la acción de determinados sistemas enzimáticos que son alterados por la administración de arsénico, y así se pudo demostrar en primer término cómo la administración de B. A. L. anulaba la alteración causada por la lewisita en el sistema pirúvico-oxidasa empleando como sustrato de dicho sistema la papilla de cerebro de pichón y midiendo su respiración en presencia de piruvato, viéndose cómo el B. A. L. no sólo protege contra la acción tóxica de la lewisita, sino además contra la acción tóxica de otros arsenicales como son el clorovinilarsenóxido, el arsenito sódico, el metilarsenóxido, etc.

No es sólo este sistema pirúvico-oxidasa el único en que se ha mostrado protector el B. A. L. contra los efectos tóxicos del arsénico; también se ha comprobado que protege contra la inhibición del sistema succínico-oxidasa por el arsénico, y más modernamente GEMMILL y BOWMAN han podido observar que el bicloruro mercurio, que inhibe la invertasa, pierde esta acción al administrarse B. A. L.

No es este el momento de hacer una revisión de la farmacología del B. A. L., cosa que por otra parte ha sido excelentemente expuesta por el profesor GRANDE COVLÁN, por lo cual aquí solamente exponemos los conceptos necesarios de acción fisiológica para mejor entender sus aplicaciones en terapéutica.

En la exposición de las aplicaciones del B. A. L. estableceremos dos grupos; en el primero de ellos, exponemos las aplicaciones del B. A. L. distintas de las detoxicantes, y en el segundo grupo, expon-

dremos su uso en aquellas intoxicaciones en que está indicado; pero antes daremos unas nociones de su acción en el organismo, sin lo cual es muy difícil comprender su acción terapéutica.

El B. A. L. se administra en clínica humana generalmente en inyección intramuscular, en suspensión oleosa al 5 por 100 adicionada de benzoato de benzilo. La dosis generalmente empleada es de 2,5-4 mg. por kilo de peso. Esta dosis puede repetirse a las cuatro o seis horas de su primera administración si el efecto conseguido no ha sido todo lo completo que se esperaba. Con estas dosis no se suelen obtener efectos tóxicos algunos: tan sólo en ocasiones se han visto molestias transitorias como son sensación de calor en la cara, náuseas, vómitos, etc. Si la dosis administrada es mayor, entonces las alteraciones son más importantes, y así se observa un aumento de presión arterial, sensación de dificultad para la respiración, etc. La dosis letal de B. A. L. es distinta para los distintos animales de laboratorio, en los cuales además produce efectos diferentes la misma dosis de dicho fármaco; para la rata se calcula la LD 50 en 113 mg. por kilo de peso, dosis como se ve muy superior a la que habitualmente se maneja en clínica. Esta dosis se refiere a la administración de B. A. L. por vía intramuscular, pues por vía intravenosa la LD 50 es bastante menor, de unos 65 mg. por kilo de peso. En el gato, dicha LD 50 por vía intravenosa es de unos 40 mg. por kilo de peso.

Pero antes de llegar a la LD 50 se obtienen en el animal de experimentación una serie de alteraciones que son interesantes de consignar, y entre ellas tenemos la influencia de la administración de dicho cuerpo sobre la insulina y la acción sobre la presión arterial. Sobre la insulina, se ha señalado acción inhibitoria del B. A. L., de manera que la hipoglucemia insulínica es mucho menor en aquellos animales a los cuales se les administra B. A. L. que en los animales controles. Sobre la presión arterial, los efectos de la administración de B. A. L. son antagónicos según la dosis administrada, y así, en los animales de experimentación se ha podido demostrar cómo la administración de B. A. L., en dosis pequeñas, da como resultado una elevación de la presión arterial, que en ocasiones llega a adoptar cifras bastante considerables. Por el contrario, la administración de dosis elevada de B. A. L. produce el efecto contrario, es decir, una hipotensión manifiesta de la presión arterial, que tiene como carácter curioso, según indica CHENOWETH, el que es muy duradera, pudiendo prolongarse el descenso de la presión arterial durante bastante tiempo.

El mecanismo por el cual se produce este descenso de presión es bastante difícil de comprender, sobre todo teniendo en cuenta que el ya citado CHENOWETH ha podido demostrar cómo las arterias de algunas regiones del cuerpo estaban contraídas, cosa que era particularmente visible en las arterias de la pata. La explicación sería, según el doctor GRANDE, la posibilidad de que el B. A. L. tuviera una acción vasodilatadora sobre el área esplácnica, mientras que ésta no se produciría sobre los vasos periféricos.

Por otra parte, el B. A. L., además de los citados efectos sobre la hipoglucemia insulínica, tiene una acción sobre la diabetes experimental aloxánica, que ha sido muy estudiada por GRANDE y OYA, los cuales han podido observar que la administración intravenosa de B. A. L. a la dosis de 25 a 40 mg. por



kilo de peso es capaz de inhibir el efecto diabético de la dosis de 60 a 80 mg. de aloxana por kilo. El mecanismo por el cual la aloxana y el B. A. L. se anulan mutuamente no está del todo aclarado, pero parece ser que se trata de una reacción química entre ambos, en virtud de la cual es inhibida la acción diabética de la administración de aloxana.

El B. A. L. es un cuerpo que se ha aplicado en multitud de casos en la clínica. Para un mayor orden expositivo, ya indicamos anteriormente que vamos a dividir sus aplicaciones terapéuticas en dos grupos fundamentales. En el primero, estudiaremos aquellas acciones que son distintas de sus aplicaciones como detoxicante, y en el segundo, aquellas otras en las que su aplicación se debe a sus propiedades en este sentido.

#### A) USOS DEL B. A. L. DISTINTOS DE SUS ACCIONES DETOXICANTES.

En este grupo tenemos que incluir varios apartados, y entre ellos se encuentran la influencia del B. A. L. en la enfermedad de Wilson, en las lesiones hepáticas difusas, en las trombopenias, en las agranulocitosis, en las encefalitis hemorrágicas, en las lesiones por radioactividad, en el Guillain-Barré, etcétera.

a) La aplicación del B. A. L. en la enfermedad de Wilson parece ser hoy en día uno de los mayores éxitos obtenidos con este medicamento. Su introducción en la terapéutica es debida a DENNY BROWN y PORTER. Dichos autores partieron de las observaciones ya antiguas de que en la enfermedad de Wilson existía un aumento de cobre, y en ocasiones también de plata, en el hígado y en el riñón, que podría ser la causa del proceso. Además de esto, y teniendo en cuenta las observaciones de SIEMERLING y OLOFF de la existencia en algunos casos de degeneración hepatolenticular de un anillo corneal y cataratas bilaterales de tipo muy semejante a las que se presentan cuando en el ojo se introduce un cuerpo extraño que contiene cobre, indicando que la enfermedad podría ser debida a un aumento de cobre, hicieron pensar en la posible utilidad del B. A. L. en estos procesos. Por otra parte, GERLACH y ROHRSCHEIDER pudieron demostrar por espectroscopia la existencia de cobre en el ojo, y HAUROWITZ y colaboradores pudieron observar que mientras el hígado del individuo normal contiene de 3,7-17,2 gramos de cobre, en los hígados de enfermos de degeneración hepatolenticular dichas cifras ascendían a un promedio de 39,4-156,5 gr., y mientras en los ganglios de la base del individuo sano encuentra un promedio de 6,1-12 gr., en los correspondientes a los enfermos de degeneración hepatolenticular estas cifras ascendían hasta un promedio de 69,5-71,6 gramos.

Por todo ello, y como además se había podido observar cómo el B. A. L. moviliza el cobre "in vivo" eliminándolo al exterior, los citados autores administraron B. A. L., intentando con ello aumentar la eliminación urinaria de cobre, según había sido visto por MANDELBROTE y STANIER y confirmado por PORTER. Los casos que trata DENNY BROWN son casos crónicos en los que, según indica dicho autor, lo que predomina es la pigmentación y la proliferación glial más bien que la cavitación vista en los casos rápidamente progresivos, en los cuales la utilidad del B. A. L. sería bastante menor. Utili-

zaron en sus experiencias cinco sujetos afectados de dicha enfermedad, a los que administraron una dosis de 2,5 mg. por kilo de peso en las primeras veinticuatro horas, repartidas en seis inyecciones intramusculares, una cada cuatro horas. Cinco días después repiten la dosis, que luego se vuelve a repetir una vez más. Los autores observaron con la inyección de este fármaco evidente mejoría, viendo cómo desaparecían en ocasiones de manera teatral la rigidez y el temblor. El anillo de Kayser-Fleischer también tendía a mejorar considerablemente en el curso de esta terapéutica. La mejoría así obtenida comenzaba a hacerse notar a los cinco o seis días, y duraba unos meses, al cabo de los cuales, aunque no en todos los casos, se hacía precisa la inyección de nuevas dosis con el fin de curar al enfermo de la recidiva de su sintomatología.

Posteriormente a este trabajo de DENNY BROWN, CUNNINGS ha tenido ocasión de tratar varios enfermos mediante el B. A. L.; ha tratado cuatro enfermos, y de ellos dice haber obtenido éxito en dos, que curaron casi completamente, mientras que en los otros dos la curación no fué tan total.

b) *En afecciones hepáticas difusas.*—En este sentido, el B. A. L. ha sido utilizado por JANOVICS y TAKO. Dichos autores, tras ver los buenos efectos que obtuvieron con su aplicación en casos de hepatitis salvarsánica, hicieron extensivo dicho tratamiento a otras suertes de hepatitis, y así, llegaron a tratar con B. A. L. hasta un total de 21 enfermos con hepatitis epidémicas y hepatitis esporádicas algunas de ellas con marcada ictericia y lesión grave del parénquima. A pesar de estar descrito cómo el B. A. L. puede causar lesión de la célula hepática, estos autores pudieron observar en las experiencias de estos 21 casos un tanto por ciento muy elevado de mejorías notables, tanto clínicas como de los datos de laboratorio. El mecanismo por el cual se produciría esta mejoría no está aún dilucidado, pero parece ser, según la opinión de JANOVICS, que se trataría de una acción del B. A. L. sobre las toxinas que bloquean los grupos SH, que como se sabe son tan indispensables en el normal funcionamiento de la célula hepática. La dosis que se ha administrado en estos casos ha sido en todos ellos la de 1.100 miligramos, repartidos en cinco días, y las mejorías obtenidas con este tratamiento parecen ser realmente notables y dignas de tenerse en cuenta.

En la clínica del profesor JIMÉNEZ DÍAZ han sido tratados algunos casos de cirrosis hepática con la administración de B. A. L. por los doctores ROMERO y PARRA. Aún es pronto para poder sacar conclusiones, pero los primeros resultados obtenidos son bastante alentadores en el sentido de producir una mejoría muy notable de los enfermos.

c) *En las trombopenias.*—En este sentido han sido principalmente los alemanes los que han señalado la acción del B. A. L. como útil, y así nos encontramos con que WEICKER lo ha administrado en un determinado número de casos de púrpura de Werlhof con resultados muy favorables, y dicho autor, junto con TESKE, investigaron su acción antitrombopénica, utilizando para ello como test la trombopenia experimental causada por el sedormid. Como animal de experimentación utilizan el gato, y ven en los tratados con B. A. L. una muy evidente mejoría, subiendo las plaquetas hasta cerca de los límites fisiológicos, llegando a cifras de 550-650.000. cosa que no obtienen de ninguna manera en los con-

troles tratados con aceite de sésamo y vitamina A.

La dosis que utilizan en los casos de púrpura de Werlhof es variable, habiendo inyectado en uno de los casos la cantidad de 0,03 gr. de B. A. L. y en otro 0,05 gr. de B. A. L., obteniendo en ambos muy buenos resultados.

d) *En las agranulocitosis.*—En este sentido tenemos la experiencia comunicada por LONGCOPE y LUETSCHER, los cuales afirman haber obtenido buenos resultados con la administración de B. A. L. en casos de agranulocitosis. En los casos de neutropenias causadas por los diuréticos mercuriales ha sido comunicada por BENDER, ROBERT y HOXSEY su experiencia, en la cual obtienen muy buenos resultados con la administración de B. A. L., claro está que en estos casos podría pensarse que la acción del B. A. L. sea más bien antagonista de la intoxicación mercurial más bien que inhibidora de la neutropenia en sí; pero en los casos de LONGCOPE esta acción no se ejerce por neutralizar ningún tóxico, puesto que los enfermos no habían recibido mercurial alguno.

e) *En la enfermedad de Guillain-Barré.*—En este síndrome los diversos autores han pretendido obtener mejorías considerables con la administración de B. A. L., y así se han descrito casos en que la administración de dicha sustancia aceleraba enormemente la rapidez de restauración de los enfermos. El autor que más ha insistido en dicha acción favorable del B. A. L. sobre la enfermedad de Guillain-Barré ha sido DANILO DOBRINA, el cual utiliza una dosis de 3 gr. de B. A. L., administrada por vía parenteral durante un mes, disuelto en aceite de olivas, al cual le agrega benzoato de benzilo. La mejoría observada por este procedimiento fué tan rápida y completa, que el autor dice que queda eliminada completamente la posibilidad de una mejoría espontánea, pues en los casos tratados por él la restitución a la normalidad se hizo en un tiempo extraordinariamente más corto que en los casos en que se produjo la remisión espontánea.

f) *En las lesiones por radioactividad.*—Mientras que el uso del B. A. L. en los envenenamientos metálicos se debe exclusivamente a la unión química con el metal causante de la intoxicación, se ha podido observar cómo en otro tipo de lesiones su acción es también beneficiosa por otros mecanismos además del de su unión química con el agente de la intoxicación. Tal acción beneficiosa se ha podido demostrar en los casos de intoxicación por polonio. La acción nociva de este cuerpo se debe a su radioactividad, y en casos de intoxicación J. B. HURSH ha podido demostrar los efectos beneficiosos de la administración de B. A. L.

Usa dicho autor para sus investigaciones ratas, y en ellas puede comprobar cómo la toxicidad de una dosis única de polonio se disminuye grandemente si se procede en dicho animal a la inyección de B. A. L. de seis a doce horas después de la administración de polonio. La excreción de este cuerpo aumenta en los animales tratados con B. A. L. a más del doble de lo que se observa en los animales controles no tratados con B. A. L.; pero no es sólo esta eliminación aumentada de polonio el único medio de que se vale el B. A. L. para neutralizar la acción tóxica de dicho cuerpo, sino que además de los exámenes de los tejidos de los animales sacrificados deduce HURSH que el B. A. L. redistribuye el polonio de los tejidos radiosensibles en los cuales se encuentra acumulado a aquellos otros radioinsen-

sibles, en los cuales la administración de polonio no causa, en condiciones normales, su almacenamiento.

Respecto a cómo verifica el B. A. L. esta anulación del efecto tóxico radioactivo del polonio se han sugerido varias hipótesis. Para explicar su acción inmediata se ha pensado en la posibilidad de que el B. A. L. se combine con el polonio en la sangre, y este compuesto así formado sea inmediatamente retirado de la circulación y depositado en el músculo, mientras que la acción prolongada del B. A. L. se interpreta como una acción competitiva con el polonio en una combinación ionizada o en un complejo lábil, que es lentamente soltado de los tejidos y órganos, sobre todo del hígado y médula ósea, y a la rápida excreción del complejo B. A. L.-polonio así formado. Con todo, HURSH cree que existe una determinada cantidad de polonio que está fuertemente ligada a los tejidos y es inaccesible al B. A. L., y que la proporción de polonio del cuerpo así inaccesible, aumenta hasta el décimo día, a partir del cual ya no continúa aumentando. Esta sería quizá la explicación del porqué la administración del B. A. L. es mucho menos efectiva a medida que su administración es más tardía.

En un trabajo de hace unos meses, el mismo HURSH aborda de nuevo el problema de la influencia del B. A. L. en la intoxicación por radioactividad causada por el polonio y ve cómo en los animales controles a los que se administra la dosis letal de polonio, que es de 36 gammas por kilo de peso, viven veintidós días, mientras que en los animales a los que además se les administra B. A. L. la supervivencia se prolonga hasta alcanzar una duración de ochenta y nueve días. En los animales controles se ve el cuadro típico de caída de la hematopoesis, mientras que con B. A. L. se mantienen los hematíes y las plaquetas en los límites normales. Se cree hoy en día que la acción del B. A. L. en este sentido es por disminuir el efecto radioactivo del polonio sobre el bazo y la médula ósea, y al mismo tiempo por el aumento de la excreción del mismo de los tejidos hemopoiéticos al músculo.

La influencia del B. A. L. en los isótopos radioactivos se ha estudiado también por numerosos autores, y así nos encontramos con las investigaciones de KISIELESKI, NORRIS y WOODRUFF, los cuales han estudiado su influencia sobre la distribución de los isótopos P32 y Sr90, observando cómo después de la administración de estos isótopos a una serie de animales, y la inyección posterior de B. A. L., se observa, al sacrificar estos animales y examinar la distribución de dichos isótopos en los tejidos, en comparación con lo que ocurre en los animales controles no tratados con B. A. L., que existe una evidente diferencia en algunos tejidos, por ejemplo, el óseo, en el cual el P32 se encuentra movilizado por el B. A. L., mientras que en los demás tejidos dicha movilización no tiene lugar. El Sr90 no se encuentra afectado en su distribución tisular por la administración de B. A. L.

g) Otros usos del B. A. L. han sido también propuestos con mayor o menor aceptación, y así nos encontramos cómo ESKWITK ha ensayado su uso de un modo empírico en la poliomiélitis. BRVINGS, por su parte, ha propuesto el uso del B. A. L. en las acrodinias, indicando haber obtenido algunos resultados favorables. De todas maneras, éstos son puntos muy empíricos y faltos de la necesaria comprobación.

h) El B. A. L. ha sido propuesto como útil en



la terapéutica de ciertas infecciones, y así vemos cómo RENOUX y ROUX indican que tiene una evidente acción antibrucelar, es decir, que sería sinérgico con la cloromicetina, aumentando la administración de B. A. L. de un modo muy considerable los efectos de este último antibiótico. En un primer trabajo, estos autores pudieron observar cómo la administración de B. A. L. protegía contra la infección experimental del cobaya con brucelas, y así, en sus experiencias, mientras en los animales controles enfermaban cinco de seis animales, en los tratados con B. A. L. la inyección de 10 mg. de dicha sustancia durante seis días causa la curación de siete de diez cobayas en los cuales experimentaron dicho efecto. Posteriormente, estos mismos autores hicieron otras experiencias mezclando B. A. L. con cloromicetina y aureomicina en la inhibición de las brucelas "in vitro" y pudieron observar cómo la presencia en los tubos de experiencia de una gamma por centímetro cúbico de B. A. L. aumenta grandemente la acción de estos antibióticos sobre las brucelas, sobre todo en los tubos en los cuales se mezcla la aureomicina con el B. A. L., aumentando este producto grandemente la acción antibrucelar de la aureomicina. De sus experiencias deducen que la acción bacteriostática de la cloromicetina, y más aún de la terramicina, se encuentran aumentadas por el B. A. L., y que dicho fármaco aumenta también la acción bacteriostática, que se mantiene en un nivel más alto que en los controles durante seis días. En un trabajo posterior, dichos autores ven la acción de estas mezclas de B. A. L. con antibióticos en la terapéutica contra otras bacterias, y así se ha investigado la acción de dichas mezclas sobre las salmonelas tíficas, paratíficas, las aerobacter, shigella y proteus. Los resultados en estos casos no fueron tan afortunados como en los casos de las infecciones por brucelas, observándose cómo sobre estos microorganismos no tienen las mezclas antibióticos-B. A. L. ninguna acción. De todo ello suponen que, obrando la cloromicetina sobre las bacterias últimamente citadas por inhibición de las esterasas microbianas y la aureomicina por impedir a dichos microbios la asimilación del fósforo inorgánico, parece verosímil pensar que la acción de estos antibióticos sobre las brucelas se ejerce por un mecanismo distinto. Respecto a la acción del B. A. L. como antagonista de las brucelas, cabría pensar que obrara sobre las diastasas que tengan en su molécula un metal pesado, interfiriendo así algún escalón del metabolismo que fuera indispensable para las brucelas y no para los otros microorganismos. En posteriores estudios, estos mismos autores han investigado la acción de la terramicina y la dihidroestreptomycin mezclas "in vitro" con el B. A. L. sobre las brucelas, viendo cómo su acción, que parece ser mayor que la de los primeros antibióticos citados, se encuentra también reforzada notablemente.

Independientemente de estas investigaciones, GIESSEN y KOELZEL estudian los posibles sinergismos y antagonismos entre las acciones de la penicilina y de la estreptomycin con el B. A. L. De sus investigaciones han deducido que este último cuerpo no tiene ninguna acción sobre los citados antibióticos ni en sentido positivo ni en sentido negativo. Por consiguiente, según los citados autores, se pueden administrar ambas medicaciones simultáneamente en los casos en que estén indicados sin que se interfieran mutuamente.

i) El B. A. L. se ha usado también por GARDNER, FAIRLEY y KUZELL en la poliartritis experimental provocada en ratas. La forma de provocar dicha poliartritis en las ratas consiste en reiterar inyecciones de la raza L-4 de un microorganismo similar al pleuropneumonia, que desencadena en las ratas un cuadro de poliartritis crónica que se cura con el oro. Realmente, esta poliartritis no es similar a la humana, aunque se usa con el fin de comprobar las posibilidades terapéuticas de los distintos compuestos. Pues bien, la administración de B. A. L. en ratas en las cuales se habían producido poliartritis experimentales, aumenta la frecuencia de artritis en las ratas; además no sólo aumenta el número de animales que adquieren la poliartritis, sino que en estos mismos animales aumentan el número de articulaciones afectas y además disminuyen la supervivencia de dichos animales. La dosis de B. A. L. administrada varió en los distintos animales, llegando hasta un máximo de 0,2 miligramos por centímetro cúbico de alimento. Por otra parte, se ha podido observar cómo el B. A. L. no inhibe el crecimiento "in vitro" de la pleuropneumonia. Los autores, a la vista de todas estas experiencias, deducen que el B. A. L. "in vivo" en las bajas concentraciones usadas actúa por anular los grupos SH, necesarios en el metabolismo, y por ello agrava la poliartritis, acción que sería la causante de los resultados obtenidos, más bien que una acción tóxica directa del B. A. L. o la reducción de la resistencia a la infección que causa la administración de dicho producto.

#### B) EL B. A. L. COMO DETOXICANTE.

Esta aplicación detoxicante del B. A. L. fué la primera utilizada en clínica humana y la que permitió su introducción en la terapéutica. Como antagonista de las intoxicaciones, ha sido usado en un gran número de ellas, la mayoría en casos de envenenamientos por venenos metálicos, aunque también se ha usado en las intoxicaciones por otros cuerpos e incluso por compuestos orgánicos. Estudiaremos, pues, brevemente sus principales indicaciones, comenzando por la intoxicación arsenical, que fué la primera en orden cronológico en que fué empleada la terapia por el B. A. L.

1) *B. A. L. en la intoxicación arsenical.*—Fué en la primera en que se usó, tanto experimental como clínicamente. Ante todo, se mostró la utilidad "in vitro", al anular la inhibición que sobre el sistema pirúvico-oxidasa de la papilla cerebral por la lewisita causaba el B. A. L., según ya indicamos anteriormente, y a continuación se pasó a probar la acción en los animales de laboratorio, pudiéndose observar que en ratas evitaba la muerte de aquellos animales a los que se les había sometido a pinchelaciones con cantidades letales de lewisita, y que además es también eficaz por vía intravenosa. La administración de B. A. L. iba seguida de un aumento manifiesto en la eliminación urinaria de arsénico, de tal forma que en veinticuatro horas se puede recuperar hasta un 33 por 100 del arsénico aplicado a la piel en forma de lewisita.

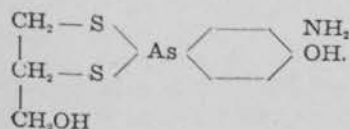
De todo ello se dedujo su utilidad en clínica humana, y en este sentido podemos indicar cómo es útil principalmente en dos órdenes de procesos: en primer lugar, para la detoxicación de aquellos casos en que se haya administrado al enfermo algún preparado de arsénico de los muchos que se usan en el

arsenal terapéutico, y que o bien por exceso de dosis o bien por susceptibilidad del paciente, se haya producido una intoxicación arsenical, y también será útil en aquellos otros casos en que la intoxicación arsenical no sea de índole terapéutica, sino que sea debida a la impregnación del organismo por una sustancia tóxica que lleve arsénico en su molécula.

Con respecto a su utilidad en la que pudiéramos llamar intoxicación terapéutica, STOCKEN, THOMPSON y WHITTAKER han observado experimentalmente cómo se evita la muerte de las ratas que se sometieron previamente a la administración de dosis letales de arsenóxido o de neosalvarsán. LONGCOPE y LUETSCHER han podido observar su utilidad en los casos de dermatitis arsenical producida por la difenilaminocloroarsina, también llamada adamsita, y otros compuestos arsenicales. Tratan un total de 22 casos, de ellos siete por la adamsita, y ven que los resultados no pueden ser más brillantes. De los 15 casos que padecían una dermatitis exfoliativa general consecutiva al tratamiento antilúético, se observó en la mayoría de ellos remisiones rápidas y completas de la sintomatología, si bien en ocasiones se produjeron recidivas que cedieron siempre al administrar nuevas dosis del producto. Los siete casos de dermatitis por adamsita mejoraron lo mismo por un tratamiento de sólo siete días.

En ocasiones, no obstante, los resultados obtenidos no son igualmente brillantes, y así SANDS, BERRIS y SCHERER han publicado una observación de un caso en el cual se había producido una polineuritis arsenical, y la administración del B. A. L. no solamente no produjo remisión alguna en el cuadro clínico, sino que contrariamente produjo una agravación de la sintomatología. La dosis que administraron fué de dos gramos y medio por kilo de peso, y la agravación de la sintomatología nerviosa fué progresiva, alcanzando su máxima intensidad a los cuatro días.

Consecuente con todo ello, se ha intentado obtener cuerpos mixtos de B. A. L. y compuestos arsenicales que, conservando el poder terapéutico, tuvieran menos efectos tóxicos, y en este sentido hemos de señalar, entre otros, el cuerpo introducido por SAWYERS, BURROWS y MAREN, que es un producto de condensación del B. A. L. con el clorhidrato de oxifenarsina. La toxicidad aguda de este cuerpo, es la cuarta parte que la del arsenóxido primitivo, aunque paralelamente, se aprecia una disminución también grande de su poder terapéutico, con lo cual su uso no se ha extendido mucho. Químicamente es el 4-hidroximetil 2-(3' amino 4' hidroxifenil)-1 : 3 ditio 2-arsenociclopentano, y su fórmula es:



GUPTA ha demostrado que el B. A. L. mejora la encefalopatía arsenical por excesos de medicación.

2) *B. A. L. en la intoxicación mercurial.*—En este sentido fueron GILMAN y cols. los que ya en 1946 probaron la eficacia del B. A. L. en la intoxicación mercurial, y posteriormente han sido muchos los investigadores y clínicos que se han ocupado del problema. LONGCOPE, LUETSCHER y WINTROBE tratan 23 casos de envenenamiento agudo adminis-

trando dosis de 300 mg de B. A. L. como primera inyección, seguidas de nuevas dosis, hasta totalizar 500-700 miligramos en las doce primeras horas. Los resultados obtenidos se pueden calificar de teatrales cuando el B. A. L. se administra con la precocidad necesaria para obtener buenos resultados, a pesar de que la dosis de mercurio ingerida era bastante considerable, pues mientras en ocho de los 23 pacientes sólo era de medio gramo de bicloruro de mercurio, en nueve oscilaba de 15-20 gr., dosis a todas luces muy altas.

En la literatura nacional se registran algunos casos tratados con éxito, y así tenemos cómo PERA JIMÉNEZ cita un caso en el que obtuvo la remisión de la sintomatología con dosis de 2.400 miligramos de B. A. L.

RANDALL y SEELER indican cómo el B. A. L., al igual de lo que veíamos anteriormente que sucede con el arsénico, es capaz de hacer regresar el daño que el mercurio causa en los sistemas enzimáticos. La experimentación animal ha mostrado además que el B. A. L. protege muy eficazmente al riñón contra la lesión causada por el mercurio, según se desprende de los trabajos de GILMAN, ALLEN y PHILIPS.

El B. A. L. se ha mostrado también útil en la terapéutica de las complicaciones que la administración de mercurio con fines terapéuticos causa en el organismo, y así nos encontramos con que BENDE HOXSEY y DE MERSH indican cómo el B. A. L. es útil en la neutropenia causada por la administración de diuréticos mercuriales. También se ha descrito cómo en algunos casos de fibrilación ventricular, inducida posiblemente por diuréticos de esta índole, la administración del B. A. L. puede tener alguna acción beneficiosa.

Experimentalmente han comprobado también su utilidad en casos de intoxicación por el mercurio NEUMAN y GEMMILL.

3) El plomo ha sido otro de los envenenamientos metálicos en los cuales se ha usado en la clínica la terapéutica por el B. A. L. y así tenemos cómo BRAUN, LUSKY y CALVERY lo administran en la intoxicación humana obteniendo efectos contraproducentes. TELFE, por el contrario, dice haber obtenido buenos resultados con la administración de B. A. L. en la intoxicación por el plomo, y de igual opinión participa BASTRUP NASDEN, el cual ha visto cómo a pesar de aumentar la movilización del plomo no empeoraba el cuadro clínico, sino que mejoraba notablemente.

En España, CALVO MELENDRO ha tratado algún caso de intoxicación por plomo con el B. A. L., y los resultados por él obtenidos confirman la escasa utilidad, cuando no la acción perniciosa, de dicho cuerpo sobre la intoxicación por el plomo. En este sentido, tenemos además las investigaciones de diversos autores, que han podido demostrar cómo la toxicidad del compuesto B. A. L.-plomo es idéntica, cuando no mayor, que la del plomo solo, y así GERMUTH y EAGLE han podido demostrar esta tesis experimentalmente en el conejo, y no sólo son estos investigadores, sino que a resultados parecidos llegan también DUVOIR, DEROBERT, HADENGUE y GRAHAM. Por ello, al movilizarse el plomo con la administración de B. A. L., se aumentan los efectos tóxicos, y en lugar de obtener un efecto beneficioso se obtiene un resultado perjudicial.

4) En la intoxicación por los compuestos de oro se ha utilizado también el B. A. L. como detoxican-



te, y así RAGAN y BOOTS han visto desaparecer con el B. A. L. la dermatitis producida por el tratamiento mediante el oro de un conjunto de enfermos, y LACKY ha visto grandes mejorías en el tratamiento de las púrpuras trombopénicas y la agranulocitosis inducida por el oro. Curiosamente, hay que señalar que en los casos en que la administración de oro tendía a mejorar una artritis, al administrar posteriormente B. A. L. la artritis, que durante la terapia con oro se había mejorado, experimentaba una nueva agudización de su sintomatología.

5) También se ha ensayado el poder detoxicante del B. A. L. en otras intoxicaciones menos frecuentes, y así nos encontramos que se ha intentado obtener efectos beneficiosos frente al antimonio, cadmio y bismuto. Frente a los antimoniales se observa un efecto disociado, y así, mientras que el B. A. L. mejora los fenómenos tóxicos observados en la administración excesiva de tártaro emético, experimentalmente se ha podido comprobar cómo se aumenta la mortalidad en las ratas si se administra B. A. L. y neostibosán, frente a aquellas en las cuales se administra el neostibosán o la fuadina solas.

La toxicidad del bismuto también se encuentra aumentada por el B. A. L., y así, en los animales tratados con B. A. L., la LD 50 descendió de cerca de 700 miligramos por kilo de peso, a menos de 300 por kilo, y por lo que respecta a la utilidad del B. A. L. frente a la intoxicación por el cadmio, tampoco se han podido obtener resultados excesivamente buenos, pues si bien es verdad que la administración de B. A. L. disminuye el efecto tóxico agudo de las sales inorgánicas de cadmio, en cambio la administración de B. A. L. aumenta considerablemente la lesión renal al ser el compuesto formado con las sales de cadmio, más tóxico para el epitelio renal que el cadmio aisladamente.

NEUMAN y ALLEN estudian las acciones del B. A. L. sobre la intoxicación con las sales de uranio. Trabajan sobre ratas blancas, a las que tratan con tres compuestos distintos de uranio, que son: el  $\text{UO}(\text{NO})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , el  $\text{UO}_2\text{F}_2$  y el  $\text{UCl}_4$ , que administran por vía parenteral, y ven que la administración de B. A. L. no protege en absoluto a los animales contra la intoxicación por uranio. Concluyen su trabajo deduciendo que la toxicidad del uranio se debería a otro mecanismo diferente del de bloqueo de los grupos SH.

FRANCONE y MARIANI han administrado el B. A. L. en caso de intoxicación cianhídrica: los resultados no son muy alentadores.

RICHER y BASS lo han administrado junto con 2 metil 1-4 naftoquinona y ven que protege con alguna eficacia contra la intoxicación por este cuerpo.

Finalmente, BELOGORSKY y SLAUGHTER han podido observar cómo la administración de B. A. L. en casos de intoxicación por selenio causa una muy larga supervivencia del animal de experimentación en comparación con los animales testigos no tratados con B. A. L.

## BIBLIOGRAFIA

- Amer. Heart J., 40, 590, 1950.  
 C. E. BANDER, J. R. HOSSEY y Q. B. DE MARSH.—Arch. Int. Med., 35, 1,285, 1950.  
 J. B. BELOGORSKY y D. SAUTHER.—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 72, 196, 1949.  
 J. CALVO MELENDRÓ.—Rev. Clin. Esp., 83, 363, 1950.  
 M. B. CHENOWETH.—Journ. of Pharmac. and Exper. Therap., 87, sup., 41, 1946.  
 D. DENNY-BROWN y H. PORTER.—New England J. of Med., 245, 917, 1951.  
 D. DOBRINA.—Minerva Médica, 41, 688, 1950.  
 DUVOIR DEROVER y HADENGUE.—Presse Méd., 761, 1948.  
 I. S. ESKWITZ.—Am. J. Disease of Childrens, 81, 684, 1950.  
 M. P. FRANCONE y F. H. I. MARIANI.—Sem. Méd. de Buenos Aires, 58, 47, 1951.  
 C. C. GEMMILL y E. M. BOWMAN.—Journ. of Pharmac. and Exper. Therap., 100, 224, 1950.  
 W. GERLACH y W. ROHRSCHEIDER.—Klin. Woch., 13, 48, 1934.  
 G. M. GARDNER, D. M. M. FAIRLEY y W. C. KUZELL.—Proc. of Soc. for Exper. Biol. and Med., 71, 130, 1949.  
 F. GRANDE COVIAN.—Revista Ibys, 6, 211, 1949.  
 F. GRANDE y J. OYA.—Rev. Clin. Esp., 28, 363, 1948.  
 J. GIESSEN y P. KOELZER.—Schweiz. Med. Woch., 81, 597, 1951.  
 N. R. GUPTA.—Lancet, 256, 463, 1948.  
 GERNUTH y EAGLE.—Journ. of Pharmac. and Exper. Therap., 92, 363, 1948.  
 GRAHAM.—British Med. Journ., 753, 1948.  
 J. B. HURSH.—Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med., 79, 210, 1952.  
 J. B. HURSH.—Journ. of Pharmac. and Exper. Therap., 100, 450, 1951.  
 J. B. HURSH.—Journ. of Pharmac. and Exper. Therap., 100, 450, 1951.  
 T. JANOVICKS y J. TAKA.—Schweiz. Med. Woch., 80, 331, 1950.  
 T. LONGCOPE y J. A. LUETSCHER.—Arch. of Int. Med., 21, 1949.  
 T. LONGCOPE y J. A. LUETSCHER.—Journ. of Clin. Invest., 25, 557, 1946.  
 R. P. LEWY, T. W. MOIR y M. MILLER.—Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med., 73, 498, 1950.  
 W. F. NEUMAN y R. P. ALLEN.—Journ. of Pharmac. and Exper. Therap., 96, 95, 1949.  
 R. A. PETERS, L. S. STOCKEN y R. H. S. THOMPSON.—Nature, 56, 616, 1945.  
 R. A. PETERS.—Lancet, 2, 497, 1947.  
 M. PERA JIMÉNEZ.—Rev. Clin. Esp., 37, 418, 1950.  
 G. RENOUX y J. ROUX.—Annals de l'Inst. Pasteur, 81, 189, 1951.  
 G. RENOUX y J. ROUX.—Annals de l'Inst. Pasteur, 81, 638, 1951.  
 G. RENOUX y J. ROUX.—Annals de l'Inst. Pasteur, 81, 680, 1951.  
 G. RENOUX y J. ROUX.—Annals de l'Inst. Pasteur, 81, 541, 1951.  
 D. A. RICKET y A. D. BASS.—Journ. of Pharmac. and Exper. Therap., 95, 92, 1949.  
 R. V. RANDALL y A. O. SEELER.—New England J. of Med., 239, 1,004, 1948.  
 J. C. SAWYERS, B. BURROUWS y T. H. MAREN.—Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med., 70, 194, 1949.  
 J. H. SANDS, B. BERRIS y C. R. SEHERER.—New England J. of Med., 243, 558, 1950.  
 E. LIEMERLUIG y H. OLOFF.—Klin. Woch., 1, 1,087, 1922.  
 TELFER.—J. A. M. A., 135, 835, 1947.  
 P. TROEN, A. S. KAUFMANN y K. H. KATZ.—New England J. of Med., 244, 459, 1952.  
 H. WEICKER y H. TESKE.—Klin. Woch., 29, 327, 1951.