

Bal en el tratamiento de envenenamientos con metales pesados. Nota especial respecto a la intoxicación con antimoniales¹

Por D. SANTIAGO STEVENSON, RAMÓN M. SUÁREZ, JR. y ERNESTO J. MARCHAND

Del Departamento de Medicina Interna de la Escuela de Medicina Tropical de San Juan de Puerto Rico

LA guerra se considera, por la generalidad de las gentes, sinónima de caos y destrucción; sin embargo, no podemos negar que bajo la tensión y el esfuerzo bélicos la ciencia médica cobra un ímpetu considerable que la hace avanzar a saltos desmesurados. Así como en guerras anteriores los progresos más notables se registraron en la cirugía y ramas afines, por razón de los conocimientos adquiridos en el campo de batalla, en esta última guerra mundial se ha progresado más que nada en lo concerniente a la medicina interna. Los casos propiamente médicos nos han enseñado más que los quirúrgicos ocasionados por el número de heridos y lesionados en las batallas. Basta enumerar sólo unos pocos de los conocimientos adquiridos en la última conflagración; (1) descubrimiento de la aplicación práctica de los antibióticos: penicilina, estreptomina, etc.; (2) hallazgo de nuevos medicamentos antimaláricos; (3) aplicación en gran escala de un potente insecticida como el D. D. T.; (4) comprensión nueva del problema de las hepatitis y (5) aplicación en masa de nuevas sustancias inmunizantes. Entre los progresos habidos durante la guerra pasada hemos de contar el descubrimiento y aplicación de la antilewisita por los ingleses (*British Anti-Lewisite = BAL*). Este descubrimiento había permanecido secreto, por razones bien comprensibles, hasta después de terminadas las hostilidades. En un editorial del *New England Journal of Medicine* se expone bellamente el hecho recién descubierto: "El viento maléfico que sopló gases de cloro desde el campo alemán a las trincheras aliadas, en la primera guerra mundial, e hizo que se iniciara una competencia entre las naciones para descubrir productos químicos de aplicación bélica, más mortíferos que los ya conocidos, ha soplado ahora con benéfico resultado."²

Durante la segunda guerra emprendiéronse en Inglaterra con gran secreto intensas labores de investigación con objeto de obtener un

1. Recibido en redacción el 28 de diciembre de 1947.

2. *Editorial*. BAL, a cure for heavy metal poisoning. *New England J. Med.*, 235:695-697, 1946.

antídoto que neutralizase la acción tóxica y vesicante de los gases venenosos de arsénico, de los cuales uno de los más poderosos es el conocido por lewisita. La búsqueda culminó felizmente con el hallazgo de un agente terapéutico que fué bautizado por los ingleses con el nombre que hoy se le conoce y que, en aras de la brevedad, se le acostumbra denominar con la sigla formada por sus iniciales: *BAL*. Este producto resulta de verdadera eficacia, no sólo en accidentes de tiempos de guerra, contrarrestando los efectos locales vesicantes de los arsenicales, sino que su empleo se ha extendido a la práctica de la medicina entre la población civil, como antídoto general de los derivados arsenicales y, últimamente, se le viene usando contra la acción tóxica de otros compuestos metálicos.

El año 1939, en los primeros quince días de estallada la guerra, un grupo de investigadores ingleses encabezados por el Dr. R. A. Peters recibió la orden de que tratasen de encontrar un antídoto contra los gases vesicantes, pues se temía que los alemanes pudieran usarlos. Comenzáronse las pesquisas partiendo de los primeros trabajos de investigación de Ehrlich,³ quién en 1909 hizo notar los efectos tóxicos del arsénico cuando se combinaba con ciertos elementos celulares; o dicho con más propiedad, la acción tóxica del arsénico se debía a que atacaba los compuestos sulfhídricos (grupo de los sulfhidrilos) que son los componentes de una enzima fisiológica a cuya intervención se debe especialmente el metabolismo de los hidratos de carbono y de las grasas. La toxicidad de este metaloide se creyó que era producida por la inhibición que ejercía sobre una, o varias enzimas, principalmente sobre las oxidadasas, necesarias para el metabolismo celular. Voegtlin, Dyer y Leonard,⁴ en investigaciones realizadas más tarde, demostraron que la acción tóxica ejercida por el arsénico sobre los tripanosomas de las ratas podía aminorarse, y aún suprimirse, con cisteína o glutatona. Estos últimos son mono-sulfhidrilos, con los cuales tienen notable afinidad los compuestos arsenicales trivalentes, de tal modo que tanto estos como los sulfhidrilos existentes en la proteína histológica se disputan el arsénico circulante, formando entonces un compuesto más estable que puede eliminarse fácilmente, dejando así los tejidos celulares libres del metaloide tóxico.

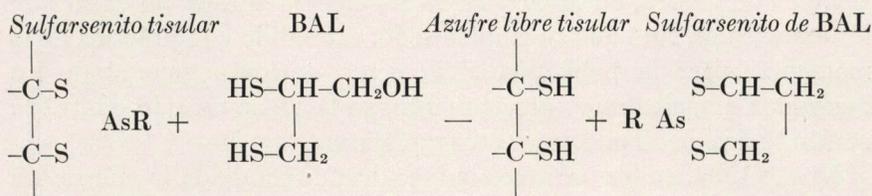
Descubrióse después que los compuestos bisulfhídricos poseían todavía mayor afinidad por los arsenicales y podían formar combina-

3. P. Ehrlich, Über den jetzigen Stand der Chemotherapie. *Ber.d.deutsch.chem.Gesellschaft.* 1:17, 1909.

4. C. Voegtlin, H. A. Dyer, and C. S. Leonard, On the mechanism of the action of arsenic upon protoplasm. *U.S.Health Rep.*, 38:1882-1912, 1923; On the specificity of the so-called arsenic receptors in the higher animals. *J.Pharmacol. and Exper.Therap.*, 25:297-307, 1925.

ciones más estables y menos tóxicas que los monosulfhidrilos.⁵ Entre los numerosos compuestos bisulfhídricos obtenidos y ensayados por Peters y sus ayudantes, apareció uno, el 2-3-dimercaptopropanol (*BAL*) que poseía excelentes cualidades decontaminantes contra las lesiones locales vesiculosas producidas por los gases⁶ arsenicales.

La acción química desintoxicante del *BAL* aparece expresada en el diagrama siguiente:



Al principio el medicamento se usó en forma de unguento para aplicaciones sobre la piel y los ojos.⁷ Pero pronto se vió que el medicamento poseía, a más de la acción local, otra general, pues la aplicación a las ratas que habían sido sometidas a los efectos de la lewisita, producía en ellas notable aumento de la secreción de arsénico en la orina, aún cuando el unguento se aplicase sobre la piel sana a distancia de la lesión cutánea. Observóse igualmente que en los casos de dermatitis exfoliativa arsenical, la secreción urinaria de arsénico aumentaba después de la aplicación del unguento.⁸

La inyección de soluciones de *BAL* en agua o glicol propileno a las ratas demostraron su efectividad contra el envenenamiento arsenical, pero la inestabilidad e insolubilidad de estas soluciones contraindicaban su aplicación y no aconsejaba su empleo terapéutico.⁹ El *BAL* es un líquido incoloro, con un peso específico de 1.21, solubilidad de 6 por ciento solamente. Al igual que otros mercaptanos, tiene un olor fétido penetrante. El mejor vehículo para su administración es el aceite de cacahuete, al que se le agrega benzoato de benzilo para aumentar su solubilidad, pudiéndose esterilizar después y envasar en ampollas de cristal soldadas a la lámpara. Estas soluciones conservan su actividad durante veinticuatro meses, por lo menos, y han

5. R. A. Peters, L. A. Stocken, and R. H. S. Thompson, British Anti-Lewisite (BAL). *Nature*, 156:616-619, 1945.

6. *Ibid.*

7. W. F. Hughes, Jr., The treatment of lewisite burns of the eyes with BAL. *J.Clin. Investigation*, 25:541-548, 1946.

8. J. A. Luetscher, Jr., H. Eagle, and W. T. Longcope, The effect of BAL on excretion of arsenical intoxication. *J.Clin. Investigation*, 25:534-540, 1946.

9. H. Eagle, H. J. Magnuson, and R. Fleischman, Clinical uses of BAL. The systemic treatment of experimental arsenic poisoning (Mapharsen, Lewisite, Phenyl arsenoxide) with BAL. *J.Clin. Investigation*, 25:451-466, 1946.

demostrado su eficacia en el tratamiento general del envenenamiento por sales arsenicales. Hoy se expenden en el mercado ampollas de *BAL* que contienen una solución al 1 por ciento en aceite de maní, con 20 por ciento de benzoato de benzilo.

Tras una amplia investigación clínica experimental¹⁰ se ha podido demostrar con bastante certeza que la dosis óptima del medicamento es de 2.5 a 3 mg. por kilo de peso, en inyecciones intramusculares cada cuatro horas. En los casos de intoxicación arsenical leve ("fiebre arsenical," eritema, dermatitis arsenicales leves, etc.) se recomienda una dosis de 2.5 mg. Esto significa que, para un sujeto que pese 60 kilos, la dosis sería 150 mg., o sea, 1.5 cc. de la solución al 10 por ciento. Durante los dos primeros días se administrará al enfermo de cuatro a seis inyecciones diarias, con cuatro horas de intervalo entre una y otra. De ahí en adelante puede reducirse la dosis a una a dos inyecciones cada día, durante diez días seguidos o hasta su total restablecimiento.¹¹ En los casos graves (con encefalopatías, discrasias sanguíneas, ictericia, dermatitis exfoliativa, etc.) deberán administrarse 3 mg. por kilo de peso, lo cual equivale a 180 mg. de *BAL*, o sea, 1.8 cc. de la solución al 10 por ciento. Lo mismo que en los casos leves, las inyecciones se pondrán cada cuatro horas al comienzo del tratamiento, reduciendo su número de acuerdo con la respuesta a la medicación. En sus investigaciones, Eagle y sus colaboradores¹² hacen notar que las dermatitis exfoliativas propenden a repetir si el tratamiento no ha sido suficientemente prolongado, e insisten dichos autores en que para obtener los mejores resultados con el *BAL* debe administrarse lo más pronto posible después que el enfermo está bajo la acción del producto arsenical, o sea, en cuanto se manifiestan síntomas tóxicos en el curso de la administración quimioterápica de un medicamento arsenical. Cuanto menos tiempo haya transcurrido entre la exposición al arsénico (ó el desarrollo de las manifestaciones tóxicas) y la administración de antídoto, mejores serán los resultados que se obtengan.

Si se aplica la dosis recomendada, la toxicidad del medicamento

10. J. A. Luetscher, Jr., H. Eagle, and W. T. Longcope, *op. cit.*

H. Eagle, H. J. Magnuson, and R. Fleischman, *op. cit.*

H. Eagle and H. J. Magnuson, The treatment of 227 cases of arsenical poisoning (encephalitis, dermatitis, blood dyscrasias, jaundice, fever) with *BAL*. *Am.J.Syph.*, **30**:420-441, 1946.

W. T. Longcope, J. A. Luetscher, Jr., M. M. Wintrobe, and V. Jager, The treatment of arsenical dermatitis with preparations of *BAL*. *J.Clin.Investigation*, **25**:528-533, 1946.

H. L. Holley, The use of *BAL* in the treatment of agranulocytosis following intensive arsenotherapy for syphilis. *Ann.Int.Med.*, **27**:231-238, 1947.

11. H. Eagle and H. J. Magnuson, *op. cit.*

12. *Ibid*; W. T. Longcope, J. A. Luetscher, Jr., M. M. Wintrobe, and V. Jager, *op. cit.*

es muy leve y más raras serán sus manifestaciones: dolor en el sitio inyectado, náuseas, vómitos, cefalalgia, sensación de quemadura en los labios, la boca, las fauces y los ojos; odontalgia, lagrimeo, salivación, mialgias; calor, hormigueo y punzadas en las extremidades; constricción de la garganta y del pecho, y aumento de la presión sistólica y diastólica. Estas sensaciones molestas son pasajeras, duran sólo 20 a 30 minutos y,¹³ según observaciones recientes, pueden prevenirse con la administración previa de 25 mg. de efedrina.¹⁴

Ultimamente han aparecido algunas comunicaciones sobre la administración de BAL¹⁵ en todas clases de intoxicaciones arsenicales, incluso en las encefalitis, dermatitis, agranulocitosis, fiebres y hepatitis, obteniendo resultados sorprendentes en las hepatitis y discrasias sanguíneas. El BAL ha resultado asimismo eficaz en animales envenenados experimentalmente con otros metales pesados, tales como mercurio, oro, cadmio, cromo, bismuto, níquel y antimonio, pero ha fracasado como antídoto del plomo, talio y selenio.¹⁶

Eagle¹⁷ y sus colaboradores han observado que el BAL protege a los conejos contra dosis letales de antiomalina (tiomalato de litio y antimonio), fuadina (tartrato de sodio y antimonio), tártaro emético (tartrato de potasio y antimonio), y que su acción antitóxica se acompaña siempre de una notable hipersecreción urinaria del antimonio. Braun y Lusky¹⁸ han confirmado estas observaciones experimentalmente con animales intoxicados con sales de antimonio. Ha

13. W. Modell, H. Gold, and M. Catell, Clinical uses of BAL. Pharmacologic observations on BAL by intramuscular injection in man. *J.Clin.Investigation*, **25**:480-487, 1946.

M. Sulzberger, R. L. Baer, and A. Kanof, Studies on the toxicity of BAL on percutaneous and parenteral administration. *J. Clin.Investigation*, **25**:474-479, 1946.

14. M. Tye and J. M. Siegel, Prevention of reaction to BAL. *J.A.M.A.*, **134**:1477, 1947.

15. H. Eagle and H. J. Magnuson, and R. Fleischman, *op. cit.*; H. Eagle and H. J. Magnuson, *op. cit.*; W. T. Longcope, J. A. Leutscher, Jr., M. M. Wintrobe, and V. Jager, *op. cit.*; H. L. Holley, *op. cit.*

A. Cohen, J. Golman, and A. W. Dubbs, The treatment of acute gold and arsenic poisoning. *J.A.M.A.*, **133**:749-752, 1947.

16. W. F. Riker, The treatment of experimental arsenic poisoning with the dithiols. *J.Pharmacol.& Exper.Therap., Supp.*, **87**:66-71, 1946.

W. F. Riker and G. Rosefeld, The effect of 2, 3-dimercaptopropanol (BAL) on the whole blood and plasma concentration of arsenic after Mapharsen in cats. *J.Pharmacol.&Exper.Therap.*, **87**:72-75, 1946.

— A. Gilman, F. S. Philips, R. P. Allen, and E. S. Koelle, The treatment of acute cadmium intoxication in rabbits with 2, 3-dimercaptopropanol (BAL) and other mercaptans. *J.Pharmacol.& Exper.Therap., Supp.*, **87**:85-101, 1946:

J. M. Tobias, C. C. Lushbaugh, H. M. Patt, S. Postel, M. N. Swift, and R. W. Gerard, The pathology and therapy with 2, 3-dimercaptopropanol (BAL) of experimental Cd. poisoning. *J.Pharmacol.& Exper.Therap., Supp.*, **37**:102-118, 1946.

17. H. Eagle, G. G. Frederick, J. Magnuson, and R. Fleischman, The protective action of BAL in experimental antimony poisoning. *J.Pharmacol.& Exper.Therap.*, **89**:196-204, 1947.

18. H. A. Braun, L. M. Lusky, and H. O. Calvery, The efficacy of 2, 3-dimercaptopropanol (BAL) in the therapy of poisoning by compounds of antimony, bismuth, chromium, mercury, and nickel. *J.Pharmacol.& Exper.Therap., Supp.*, **87**:119-125, 1946.

habido otros investigadores¹⁹ que, experimentando con ratas, aseguran que si bien el *BAL* disminuye la mortalidad aguda por el tártaro emético, aumenta, en cambio, el número de muertes cuando los agentes tóxicos son la fuadina, el neostám o el neostibosán, y no produce efecto alguno en las ratas a las que se administra estibanososa.

Estos resultados tan disímiles probablemente dependen de las diferencias dosimétricas y de la especie de animales utilizados en los experimentos.

Ultimamente han aparecido algunas comunicaciones sobre la aplicación clínica del *BAL* en casos de intoxicación con otros metales pesados además del arsénico, incluso del oro y del mercurio, pero no sabemos que se haya publicado aún nada referente a su uso terapéutico en las intoxicaciones con sales de antimonio en los seres humanos, las cuales se pueden observar alguna vez cuando se emplean compuestos (antimónicos) para tratar ciertas enfermedades tropicales como el granuloma venéreo, la esquistosomiasis, la filariasis y leishmaniasis. He aquí algunas de las manifestaciones tóxicas provocadas por dichos componentes: (1) artralgias; (2) náuseas, vómitos y diarreas; (3) tos durante la aplicación del medicamento; (4) malestar general y cefalalgia; (5) salivación profusa; (6) erupciones cutáneas; (7) trastornos cardiovasculares, bradicardia, hipotensión, tendencia al síncope; (8) insuficiencia hepato-renal; (9) disfunción reticuloendotelial; (10) retinitis, neuritis óptica; (11) encefalopatía y neuritis. Aunque estos trastornos suelen ser mayormente transitorios, a veces son muy molestos y alguna vez han provocado la muerte.²⁰

En este artículo presentamos siete casos de envenenamiento con metales pesados tratados con *BAL*. Dos de ellos fueron intoxicaciones arsenicales: un caso de encefalitis y otro de ingestión de arsénico. Los otros cinco fueron casos en que observamos reacciones tóxicas antimoniales en el curso del tratamiento de la filariasis o esquistosomiasis. Uno de estos últimos (el núm. 3) había sido tratado cinco meses antes de que apareciesen los primeros informes referentes al uso del *BAL* en animales de experimentación envenenados con sales del antimonio.

19. J. F. Gammill, C. H. Shoutham, and H. B. Van Dyke, Effect of *BAL* on acute poisoning by trivalent and quinquevalent antimonial drugs. *Proc.Soc.Exper.Biol.& Med.*, 64:13-16, 1947.

20. F. Hernández Morales, J. Oliver González, and C. K. Pratt, The treatment of schistosomiasis mansoni with urea stibamine (Squibb). *Am.J.Trop.Med.*, 26:327-329, 1946.

CASUÍSTICA

CASO NÚM. 1. R.R.E. (Historial A 9209)

Sujeto de 32 años, mulato, natural de Puerto Rico, que es conducido al Departamento de Enfermos Externos, a las 9 de la mañana del 31 de agosto de 1946, en estado comatoso profundo.

Los antecedentes suministrados por una hermana del enfermo son muy escasos. Según dice, no vive en la misma casa y fué avisada de la enfermedad de su hermano dos horas antes. La madre del enfermo le había informado que éste llegó a la casa la noche antes, a las 8, quejándose de dolor de cabeza muy fuerte. A eso de las 6:30 de la tarde anterior, le habían puesto una inyección intravenosa de un compuesto arsenical, en la Unidad de Salud Pública donde se le estaba administrando un tratamiento antiluético. A la media hora de ser inyectado le acometió el dolor de cabeza, que fué haciéndose más intenso cada vez. Se recluyó en el lecho después de tomar aspirina, pero la cefalea era tan intensa que le arrancaba gritos. Durante la noche tuvo mareos, desvanecimientos y se quejó de ver manchas oscuras ante sus ojos. Vomitó a las 3 de la mañana los alimentos que había ingerido la tarde antes y entró en la inconsciencia.

Exploración física. Temp.: 98.6; Resp.: 24; Peso: 76; Presión arterial: 130/75.

El sujeto es un joven mulato, bien conformado y de aspecto saludable, tendido en el lecho con los ojos cerrados, indiferente a los estímulos exteriores.

No presenta señales de traumatismo alguno; cuello, algo rígido; pupilas dilatadas que reaccionan muy debilmente a la luz. Reflejo corneal, normal. Sonidos respiratorios y cardíacos, claros y regulares. Pared abdominal blanda a la presión; no se palpan órganos ni masas. Moderada rigidez en las extremidades superiores e inferiores, pero con reflejos normales, sin ningún signo patológico. Mientras se le examina, reacciona excitado ante cualquier estímulo doloroso, grita incoherentemente, pero no responde a las preguntas que se le hacen, imposibilitando el interrogatorio. Desde que comenzó a revolverse en la cama y a gritar hubo que sujetarle a la fuerza, lo cual no impidió que mordiese a un médico en una pierna. Al ingresarle en el hospital se formularon los siguientes diagnósticos provisionales: (1) coma diabético; (2) meningitis; (3) encefalitis arsenical; (4) accidente cerebrovascular y (5) malaria cerebral.

Laboratorio clínico:

Uranálisis (orina obtenida por cateterización): Color ámbar,

algo turbia, reacción alcalina. Albumina, ausente; azúcar, ausente; acetona, presente. Sedimento: leucocitos, 6-8 por campo; algunos hematíes; escasas células epiteliales; moderada cantidad de cristales; gran cantidad de fosfato amorfo; pocas células mucosas.

Sangre: azúcar, 122.8 mg. por 100 cc.

Hematíes, 4,460,000; hemoglobina, 12.6 g.; leucocitos, 11,840; recuento diferencial: polinucleados, 88 por ciento (segment. 86; en cayado, 2%); linfocitos, 12 por ciento.

Malaria (en frotis fino y gota gruesa), negativa.

Punción cefalorraquídea: líquido algo turbio, presión aumentada. Leucocitos, 728 por mm.c.; polinucleados, 46 por ciento; linfocitos, 42 por ciento; eosinófilos, 8 por ciento; endoteliales, 4 por ciento. Azúcar: 49.0 mg.; total de proteínas, 100 mg.; cloruros, 695 mg.

Al terminar los análisis se precisa el diagnóstico de encefalitis, sin descartar aún el de meningitis de tipo indeterminado.

Curso de la enfermedad. A las 2 de la tarde se le inyecta intramuscularmente 1.75 cc. de la solución BAL al 10 por ciento, y se comienza a aplicar penicilina, a razón de 100,000 un. cada tres horas. A la hora de haber inyectado el BAL, el enfermo recobra el conocimiento y se queja de enorme dolor de cabeza. A la segunda dosis del medicamento vomita; persiste aún la cefalea, pero no se observa ninguna otra reacción medicamentosa. A la mañana siguiente la cefalea es muy moderada. Al segundo día se encuentra bien, sin ninguna molestia; puede contestar a las preguntas respecto a su enfermedad, y cuenta que cuatro meses antes se le había presentado una ulcerita en los genitales, encontrándose en ella espiroquetas. La reacción Kahn dió resultado positivo y fué enviado el enfermo a la Unidad de Salud Pública para ser tratado. La tarde del día que le pusieron la octava inyección arsenical intravenosa estalló la enfermedad actual.

Le hemos administrado en total cuatro inyecciones de BAL y, desde el segundo día, no se ha quejado de nada, a no ser algún leve dolor de cabeza. Permaneció en el hospital 27 días, durante los cuales se completó de inyectar una dosis total de 9,000,000 de unidades de penicilina, pues como la reacción serológica era aún positiva, creímos conveniente continuar la medicación antilúética.

Al cuarto día de estar hospitalizado, el líquido cefalorraquídeo salía claro y con presión normal (leucocitos, 272; cloruros, 686; Pandy, normal; azúcar, 39.81 mg.; proteína, 30.0 mg; reacción Kolmer, + + + +; recuento diferencial: polis., 32 por ciento; linfocitos, 68 por ciento).

El mismo día que se le dió de alta practicamos otra punción espinal. El líquido, con presión normal, contenía: leucocitos, 26 por

mm.c.; proteína total, 20; Pandy, normal; curva del oro coloidal, baja; reacción Kolmer, + + + +; eritrocitos, muchos.

El enfermo ha seguido concurriendo a las consultas del dispensario del hospital (última visita el 3/7/47) sin presentar trastorno alguno, excepto algún dolor en la frente que, en una ocasión, le duró tres días y desapareció espontáneamente. El líquido espinal entonces tenía una presión normal, sin células y sólo unos pocos eritrocitos; Pandy, normal; Wassermann, negativa; curva del oro coloidal, 0000000000; reacción Kahn, 000.

Hemos, pues, de llegar a la conclusión de que se trataba de un caso de encefalopatía de origen arsenical, provocada por la administración de *mapharsen*, en estado de coma y con convulsiones, que respondió maravillosamente a la primer inyección de *BAL*. La cura fué rápida y total.

CASO NÚM. 2. A.R.

Joven puertorriqueño, de raza blanca, de 26 años, sirviente de un hospital, ingresa a las 10 de la mañana del 10 de enero de 1947. Aqueja gran dolor abdominal y debilidad. Los antecedentes históricos que nos fueron suministrados algún tiempo después son los siguientes: los compañeros de trabajo en una clínica particular, donde el enfermo estaba empleado, venían notando que estaba muy excitado; sufrió varios ataques histéricos y una vez trató de suicidarse ingiriendo cierta cantidad de tabletas hipnóticas. A eso de las 8 de la mañana del mismo día que ingresó en el Hospital de la Universidad, intentó otra vez el suicidio y se tomó dos cucharadas grandes de "verde Paris;" inmediatamente después tuvo una sensación de quemadura en el estómago y, a la media hora, el dolor abdominal era tan intenso que a las 9:30 se quejó ante uno de sus compañeros de trabajo, el cual le trajo al hospital. Antes de ingresar había tenido un vómito. Se le hace un lavado gástrico con bicarbonato sódico; se le administran sedantes y 5 inyecciones de *BAL* de 1.7 cc. cada cuatro horas, sin que se notase ningún signo de reacción antimedamentosa a no ser lagrimeo. Después de administrada la última inyección el enfermo se sintió bien, se fué del hospital y no ha querido volver a la consulta. Le hemos entrevistado dos meses después del episodio y, según nos dijo, no ha tenido ningún trastorno atribuible a la intoxicación arsenical, excepto una diarrea que le duró dos días. Visto otra vez, en setiembre de 1947, el sujeto sigue bien, en estado saludable.

Trátase en este caso de un intento de suicidio por ingestión de "verde París" (sulfarsenito de cobre), en que hemos administrado el

BAL como medicamento profiláctico, instaurando al mismo tiempo las medidas terapéuticas usuales en estos casos. El enfermo curó sin presentar secuelas de origen tóxico. Es difícil en este caso justipreciar la acción antitóxica del BAL, pues no podemos calcular si los síntomas tóxicos se hubiesen presentado sin la administración del antídoto.

CASO NÚM. 3. A.C.M.

Es una joven estudiante de 17 años, enviada a la consulta del hospital el 12 de febrero de 1946, con un diagnóstico de esquistosomiasis intestinal. Cuenta la enferma que se ha bañado en corrientes de agua "parasitadas con bilharzia" y que ha sentido picor en el cuerpo después del baño. Las heces fecales contienen numerosos huevecillos espiculados, según dice el médico que envía a la enferma. Esta aqueja dolores abdominales de vez en cuando, a veces acompañados de diarrea. La exploración física realizada en el consultorio no demuestra nada anormal. Se examinan seis muestras de heces fecales y en la última aparecen huevos de esquistosoma de Manson. En el examen biópsico de la mucosa rectal se encuentran cuatro huevecillos esquistosómicos, dos de ellos vivos.

Exámenes de laboratorio

Uranálisis: Coloración amarilla, turbidez, acidez. No hay azúcar ni albúmina. Sedimento: leucocitos, 1-3 por campo; sangre, algunos hematíes; muchas células epiteliales y redondas.

Química de la sangre: Nitrógeno no protéico, 26.16 por ciento; urea, 8.97 por ciento; azúcar, 81 mg.; seroglobulina, 2.9 mg.; seroalbúmina, 3.4 mg.; proteína total, 6.3.

Hematíes, 4,410,000; leucocitos, 11,760; hemoglobina, 91 por ciento (total 13.0 g.).

Serología: Kahn, 0.0.0.; Hanger, +.

Prueba de la bromosulfaleína: 2 por ciento de retención 30 min. después de la inyección.

Curso de la enfermedad. Prescribese una tanda de inyecciones de fuadina, hasta componer una dosis total de 50 cc. Inmediatamente después de inyectada la primera dosis de 5 cc., la enferma se queja de náuseas y escalofríos, a lo que sigue fiebre y cefalea que tardan un día en desaparecer. A la segunda inyección se reproduce la misma reacción. Se continúa la medicación hasta que se administraron cinco inyecciones, a pesar de que cada una producía las mismas manifestaciones tóxicas. Tras la quinta inyección, además de náuseas tuvo vómitos y, al día siguiente, aqueja cefalalgia y presenta la cara hinchada. Ese mismo día, 5 de julio del 46, acude al con-

sultorio del hospital. La exploración física no revela nada de particular, excepto edema notable de los párpados. Presión arterial: 100/70.

Uranálisis (el 5 de julio): orina turbia; albumina, ++; sedimento: leucocitos 14-18 por campo; eritrocitos, 50-60 por campo; abundantes cristales amorfos de urea. (No se anotó el peso específico por insuficiencia de la muestra.)

Se formuló el diagnóstico de nefritis de origen antimonial y en el mismo consultorio se le inyectó a la enferma una dosis inicial de 2.5 cc. de *BAL*, seguida de otras dos de 2 cc. cada una, separadas por cuatro horas de intervalo, que se le administraron en su casa.

Al día siguiente había desaparecido totalmente el edema palpebral y la enferma se sentía curada. La orina era absolutamente normal. Nueve meses después ingresa en el hospital y se le administra una tanda curativa (45 cc.) de inyecciones de antiomalina, estando sometida la enferma a la más estricta vigilancia clínica para proceder a administrarle *BAL* tan pronto aparecieran manifestaciones tóxicas, las cuales, con gran sorpresa nuestra, no fueron observadas.

Este es un caso de nefritis tóxica que respondió rápida y satisfactoriamente, lo mismo desde el punto de vista objetivo que subjetivo, a la administración del *BAL*.

CASO NÚM. 4. A.C.A. (A-9717)

Sujeto blanco, de 23 años, que acude al consultorio del hospital el mes de diciembre de 1946. Cuenta haberse bañado en ríos de los que se sabe están infestados con cercarias mansónicas, tras lo cual comenzó a sufrir de diarreas sanguinolentas. El examen coprológico demostró la existencia de huevecillos esquistosómicos; en la biopsia rectal se demostraron 92 huevecillos, algunos viables. Se ordenó la administración de una tanda de inyecciones de fuadina, a dosis de 5 cc., en días alternos, que habría de ponerse en la Unidad de Salud Pública de su pueblo. A la segunda inyección notó ardor en los ojos y lagrimeo que persistieron durante todo el tratamiento hasta que se le habían inyectado 45 cc. La última dosis se había administrado dos días antes de venir a la consulta del hospital. Ingresó el 17 de marzo de 1947, presentando entonces síntomas de ceguera progresiva, más acentuada en el ojo derecho.

La exploración física no arroja nada de particular, a excepción de enrojecimiento congestivo de la conjuntiva y esclerótica, acompañada de fotofobia intensa. Ese mismo día se le envió al Instituto Oftálmico, donde fué visto por los doctores Ricardo Fernández y Luis Morales, quienes nos rindieron el siguiente informe. "Edema

peripapilar bilateral y central en el fondo de ambos ojos, que alcanza hasta dos dioptrías por encima del margen de la papilas. Los vasos sanguíneos aparecen parcialmente borrados por el edema papilar, pero de calibre normal. Acuidad visual: O.D., 2/10; O.I., 3/10. Explorado el campo visual del ojo derecho, demuestra un gran escotoma central a 333 mm. de distancia. El campo visual periférico es normal." (véase grabado 1) Formulamos, pues, el diagnóstico de neuritis óptica con edema retiniano central producido por envenenamiento con antimonio.

Se le administraron al enfermo inyecciones de BAL: 1.4 cc. cada 4 horas durante dos días, y ya al segundo día nos manifestó espontáneamente que había mejorado de la vista. El 20 de marzo, tres días después de su ingreso, le vieron nuevamente los oftalmólogos, quienes nos comunicaron que "el escotoma se había reducido mucho, pero persistía aún el edema de la retina." (v. grab. 2)

Se le dió de alta el 22 de marzo del 1947, sin lagrimeo ni irritación conjuntival, muy mejorado de la visión. El 11 de abril volvió el enfermo al Instituto Oftálmico, y el informe que se nos rindió entonces reza como sigue: "Campos visuales normales; fondos oculares aparecen perfectamente bien y la acuidad visual alcanza hasta 10/10 en ambos ojos." (v. grab. 3)

Desde esa última fecha hemos visto al enfermo varias veces en el consultorio, sin aquejar ningún trastorno visual. En la última consulta (sept. 11, 1947), el examen del fondo del ojo y la acuidad visual eran normales.

Este es un caso de neuritis óptica y retinitis por intoxicación antimonial, en que se demuestra de manera concluyente la acción curativa del BAL. Debe tenerse en cuenta que estas neuritis de origen tóxico del nervio óptico siguen un curso clínico muy dilatado, cuya curación, cuando es completa, tarda mucho tiempo.

CASO NÚM. 5. A.M.M. (A 10430)

Sujeto de raza blanca, de 34 años, dependiente de una mueblería, que se admite en el Hospital de la Universidad el 1° de mayo de 1947 quejándose de una intensa debilidad general progresiva y hemorragias gingivales. Hacía tres años que sufrió de ataques linfangíticos en la pierna izquierda, con escalofríos y fiebre. "Un boticario," sin que se le hiciese un examen de la sangre circulante en las horas de la noche, diagnosticó dichos trastornos de "ataques de filariasis" e inició el tratamiento poniéndole cinco inyecciones de tártaro emético. Tres meses antes de ingresar en el hospital le repitió otro ataque de linfangitis en la misma pierna. La fiebre cedió a los cuatro días y la

inflamación aguda desapareció al cabo de dos semanas. Durante el período agudo de su enfermedad consultó con un médico, quién, al igual que "el boticario," formuló también un diagnóstico de filiarisis, sin comprobar tampoco la existencia de microfilarias en la sangre nocturna, y le prescribió una inyección de neostibosán en días alternos. Hasta la sexta inyección no había experimentado el menor trastorno, pero esta última le produjo una inflamación dolorosa en la región glútea izquierda, formándose un absceso que al fin hubo que incindir. A partir de ese momento se sintió cada vez más débil y pálido, y poco después comenzaron a darle vahídos y a sangrarle las encías. A pesar de un tratamiento con ácido fólico, hierro e hígado, que se le había administrado un mes antes, aproximadamente, de ingresar en el hospital, el enfermo continuó peor cada vez.

Exploración física. El enfermo yace postrado en el lecho, con aspecto de extrema palidez, sobre todo en las conjuntivas, y con huellas de sangre en los labios por efecto de hemorragias gingivales recientes. Al auscultarle se percibe un soplo suave en el vértice cardíaco. El contorno del hígado puede palpase a 3 cm. por debajo del reborde costal. El bazo es de tamaño normal. En el tobillo izquierdo hay edema depresible (+ + +) y, sobre el tercio inferior de la pierna, una zona de coloración parda intensa. No hay equimosis ni petequias.

Laboratorio clínico:

Hematíes, 660,000; hemoglobina, 25% (3.8 g.); leucocitos, 3,450; polinucleados, 21%; basófilos, 1%; eosinófilos, 2%; segmentados, 18%; linfocitos, 79%; plaquetas, 45,000. Tiempo de sangría, 2' 30"; tiempo de coagulación, 6' 25." Prueba de fragilidad celular: la hemólisis comienza en 0.42% y termina en 0.32%.

Retracción del coágulo: no se produce después de 24 hrs. Índice ictérico, 5.97. La médula del esternón, cuando ingresó en el hospital, era de tipo aplástico, como puede verse en las siguientes cifras de los elementos citológicos:

Eritroblastos juveniles	1.0	} 7.5%
Eritroblastos tardíos	1.0	
Normoblastos	5.5	
Mielocitos	1.5	} 31.5%
Metamielocitos	5.0	
Mielocitos basófilos, no segmentados	4.0	
Polinucleados neutrófilos	19.5	} 61.0%
Polinucleados eosinófilos	1.5	
Linfocitos	59.0	
Monocitos	1.5	} 61.0%
Células plasmáticas5	

Curso de la enfermedad. Se comienza el tratamiento administrando seis inyecciones de BAL (2.5 mg. por kilo de peso) a intervalos de 4 hrs. cada una. A los tres días de ingresar se le hace una transfusión sanguínea, y otras siete más durante el tiempo que estuvo en el hospital, o sea, en el curso de 76 días. Se le administró también *pentnucleotide*, ácido fólico, hierro y extracto de hígado.

A los ocho días de estar en el hospital las cifras hemáticas fueron: hematíes, 1,800,000; hemoglobina, 38 por ciento (5.4 mg.); leucocitos, 3,050; polinucleados, 30 por ciento; linfocitos, 69 por ciento; eosinófilos, 1 por ciento.

Continuó mejorando lentamente y un mes más tarde las cifras eran ya: hematíes, 3,360,000; leucocitos, 6,300; hemoglobina, 70% (10.4 g.); eosinófilos, 14%; segmentados, 32%; linfocitos, 54%. Estas fueron las cifras más elevadas, pues al darle de alta la fórmula era: hematíes, 2,310,000; leucocitos, 3,950; hemoglobina, 52% (7.6 mg.). El aspecto citológico de la médula esternal era aún aplástico.

Se siguió el curso ulterior de la enfermedad, observando al enfermo en sus visitas semanales al consultorio. Los recuentos celulares continuaron, poco más o menos, igual. El 20 de agosto del 1947 la fórmula era: hematíes, 2,090,000; hemoglobina, 58% (8.4 g.); leucocitos, 3,900; juveniles, 1%; segmentados, 12%, linfocitos, 87%; polinucleados, 13%; plaquetas, 215,000; tiempo de coagulación, 4' 35"; tiempo de sangría, 1' 35". En la última visita al consultorio se le prescribieron tabletas de un sulfonamido y tuvo entonces alguna pérdida de sangre por las encías y la nariz, prolongándose el tiempo de sangría a 16', con las cifras siguientes en el hematograma: hematíes, 1,440,000; hemoglobina, 38% (5.6 g.); leucocitos, 3,720; plaquetas, 20,000; y polinucleados, 22%. Hubo que hacerle entonces una transfusión y se le despachó para casa.

Es difícil de justipreciar en este caso la acción del medicamento, por tratarse de una anemia aplástica. La médula ósea, no obstante la medicación, continuó siendo hipoplástica. A este enfermo se le aplicó el BAL un mes, por lo menos, después de haber comenzado los signos tóxicos provocados por el antimonio, por consiguiente no había que esperar óptimos resultados. Debe recordarse, además, que los resultados peores, en los envenenamientos arsenicales, se obtienen, según se cree, en los casos hepáticos y en las discrasias sanguíneas, e igual ocurre en los envenenamientos con compuestos antimónicos.

CASO NÚM. 6. L.M.M. (A. 10091)

Trátase de una joven de 21 años que ingresa en el hospital el 15 de julio de 1947, padeciendo una erupción petequial generalizada. Esta enferma había estado en el consultorio el mes de marzo de ese mismo año, y presentaba entonces manifestaciones típicas de síndrome de Banti, consecutivas a una esquistosomiasis que padecía. En el examen coprológico y en el biópsico del recto encontráronse ovulillos mansónicos.

Al admitirla en consulta la fórmula hemática era como sigue: hematíes, 4,020,000; leucocitos, 4,250; hemoglobina, 75 por ciento (10.9 g.). Análisis químico de la sangre: normal. Prueba de la bromosultaleína: 40 por ciento de retención en 30 minutos. Prueba de Hanger: + +.

A esta enferma se le estaba administrando una serie de inyecciones de fuadina y se le habían puesto 22 de 5 cc. cada una. Según decía, las últimas tres inyecciones le produjeron náuseas y vómitos, estos últimos acompañados de algunas estrías de sangre brillante. Tuvo una epístaxis profusa que le duró un día. No presentaba hemorragias gingivales.

La exploración física no arroja nada importante excepto los signos siguientes: todo el cuerpo aparece cubierto por petequias de tamaño variable, puntiformes las más pequeñas, hasta del grande de una cabeza de alfiler. Las petequias no se desvanecen con la presión y abundan más sobre los miembros inferiores. El hígado se palpa a 2.5 c.m. por debajo del reborde costal, y el bazo, a 4.5 c.m. Existen algunas petequias en el ángulo inferior de la conjuntiva izquierda y una ulcerilla plana, no sangrante, en la membrana mucosa del carrillo izquierdo. La enferma está entonces menstruando con profusión.

Laboratorio clínico:

Hematíes, 3,700,000; hemoglobina, 87% (12.6 g.); leucocitos, 8,700; polinucleados, 69%; eosinófilos, 4%; segmentados, 65%; linfocitos, 31%; plaquetas, 70,000. Tiempo de sangría: 1' 50". Análisis químico de la sangre: cifras normales.

Se formuló el diagnóstico de púrpura hemorrágica trombocitopénica consecutiva a intoxicación con fuadina.

Curso de la enfermedad

Se le aplican a la paciente 5 inyecciones de BAL de 1.4 cc., una cada 4 horas. Tuvo náuseas y vomitó dos veces después de la inyección. Al día siguiente la erupción comenzó a desvanecerse y la ulcerilla de la boca mejoró. No aparecieron nuevas petequias y a los seis días de estar en el hospital, las petequias antiguas habían

desaparecido completamente. La fragilidad celular fué normal después del tratamiento. La menstruación duró siete días mientras estuvo hospitalizada, pero llevaba ya ocho días con ella antes de ingresar. Según dice la enferma, el período nunca le había durado más de cuatro días.

La mejoría clínica marchó paralelamente con la variación del hematograma, como puede verse a continuación:

Día	Plaquetas	Tiempo de sangría	Tiempo de coagulación	Hematíes	Hemoglobina	Leucocitos
de ingreso	70,000					
1	100,000					
3	195,000					
6	225,000			4,020,000	4,550	63.0%
7	118,000	3'10"	4'5"	3,650,000	4,450	67.0%
9				3,830,000	4,300	71.0%
14				3,940,000	5,000	77.0%
16	200,000	4'15"	3'5"	3,760,000	6,650	65.9%

A los dieciseis días fué dada de alta, sin síntomas ostensibles de la enfermedad, en espera de practicarle la esplenectomía en tiempo oportuno.

Este caso de púrpura hemorrágica provocada por la intoxicación con fuadina respondió rápidamente a la administración de BAL. La enferma mejoró clínicamente enseguida que se le aplicó el medicamento, como puede juzgarse por el paralelismo entre los síntomas y los cambios del hematograma.

CASO NÚM. 7. M.D. (A 10293)

Joven negra de 20 años, que ingresa en el hospital el 15 de diciembre de 1947, sangrando profusamente por las encías, lo cual le comenzó una hora después de haberse puesto la tercera inyección (de 5 cc.) de una segunda tanda de fuadina que se le había prescrito. La enferma venía asistiendo a las consultas desde el mes de abril de 1947, en que se había diagnosticado clínicamente de esquistosomiasis de Manson la enfermedad que padecía. En los exámenes de heces fecales no aparecieron óvalos esquistosómicos, pero sí en la biopsia rectal.

Al ingreso en el hospital tenía: hematíes, 4,560,000; leucocitos, 7,000; hemoglobina, 80% (12.8 g.). Análisis químico de la sangre: cifras normales. Prueba de la bromosulfaleina: no hay retención en 30 minutos. Prueba de Hanger: + +.

En el consultorio, se le habían administrado cuatro meses antes, 18 inyecciones de fuadina, sin que provocasen ningún trastorno, salvo algunas náuseas pasajeras y leve dolor en las articulaciones.

Se le practicó la biopsia rectal después del tratamiento y se descubrieron huevecillos mansónicos viables, por lo cual se instituyó de nuevo la medicación una semana antes de que ingresase en el hospital.

Transcurridas cuatro horas de la segunda dosis de fuadina notó la enferma alguna sangre en las encías, lo que le duró algunos minutos. Pero una hora después de la tercera inyección comenzó a sangrar copiosamente y hubo que traerla con urgencia al hospital.

Exploración física. Los únicos signos de relieve en el examen practicado al ingresar fueron: párpados abotagados, congestión de las conjuntivas y erupción petequeial generalizada por todo el cuerpo, con papulillas puntiformes. La hemorragia gingival era tan intensa que no permitía apenas el examen de la boca. No presentaba signos esplenomegálicos.

Laboratorio clínico:

Hematíes, 4, 390,000; hemoglobina, 80.1% (11.4 g.); leucocitos, 11,150; polinucleados: 73%; segmentados, 63%; metamielocitos polimorfonucleados, 10%; linfocitos, 27%; plaquetas: 80,000; reticulocitos, 2%; tiempo de coagulación, 4'; tiempo de sangría, persiste después de 45'; velocidad de sedimentación, 15 mm.; media volumétrica celular, 91; metabolismo basal, 9.

La fragilidad capilar es notable y la citología de la médula ósea demuestra que existen megaloblastos en proporción de 3 por ciento y megacariocitos, 6.5 por ciento.

Se formula el diagnóstico de púrpura hemorrágica trombocitopénica consecutiva a la medicación de fuadina.

Curso de la enfermedad. Se le aplican seis inyecciones de 1.2 cc. de BAL cada cuatro horas, sin que se observe ninguna reacción medicamentosa. En el curso de las primeras 24 horas las petequias comenzaron a desaparecer y cesó la sangría gingival. Durante los primeros cinco días en el hospital no aparecieron nuevas petequias y las antiguas casi habían desaparecido. La prueba de fragilidad capilar dió resultado negativo inmediatamente después de iniciado el tratamiento y la retracción del coágulo sanguíneo duró 45 minutos.

Continuó la mejoría general a la par que la de la fórmula hemática, según puede verse:

Día	Plaquetas	Tiempo de sangría	Tiempo de coagulación	Hematíes	Hemoglobina	Leucocitos
1	80,000	45.0'	4.0'	4,390,000	11,150	80.1%
2	104,000	5.1'	3.4'	4,200,000	6,800	80.1%
3	112,000	3.6'	3.08'			
4	130,000	3.8'	3.0'	3,990,000	7,000	77.9%
5	124,000	3.5'	3.0'	4,100,000	8,000	80.1%

Se dió de alta a la enferma completamente curada.

Este es otro caso de púrpura hemorrágica de origen tóxico (fuidina) en que la aplicación de *BAL* actúa rápidamente y la curación se produce en forma espectacular.

RESUMEN

El medicamento conocido con el nombre de *BAL* (*British Anti-Lewisite*), descubierto durante la última guerra con objeto de combatir las quemaduras vesiculosas que provocan los gases arsenicales, demostró poseer propiedades de antídoto específico en todas las clases de intoxicaciones arsenicales. Estas propiedades antitóxicas, según se comprobó en experimentaciones con animales de laboratorio, es igualmente eficaz frente a otros envenenamientos provocados por metales y metaloides, incluso mercurio, oro, bismuto y antimonio.

Hasta la fecha, después de revisar la literatura médica a nuestro alcance, no hemos dado con una comunicación que trate sobre la aplicación médica del *BAL* en casos de intoxicaciones por compuestos antimónicos.

En este artículo presentamos un estudio clínico de dos casos de intoxicación arsenical y cinco por antimonio, tratados exclusivamente con el nuevo antídoto (*BAL*).

Los resultados de la medicación indican que los envenenamientos que pueden ocurrir durante el uso de los antimoniales obedecen al tratamiento con *BAL*. Este nuevo medicamento es un valioso agente curativo, más en el arsenal médico de la medicina de los países tropicales donde se utilizan con frecuencia los compuestos antimoniales.

Deseamos testimoniar nuestra gratitud a los doctores Ricardo Fernández y Luis Morales, del Instituto Oftalmológico de Puerto Rico, por la bondadosa ayuda que nos prestaron en el examen oftalmológico y en el estudio ulterior del caso núm. 4.

R. L. trad.