

## MODERNAS ADQUISICIONES EN EL TRATAMIENTO DE LOS ACCIDENTES GRAVES DE LA MEDICACIÓN ANTILUÉTICA. PRESENTACIÓN DE ALGUNOS CASOS PERSONALES

Dr. S. NOGUER - MORÉ

COMO siempre, las grandes guerras a la par que aportan nuevos agentes de destrucción, llevan como consecuencia lógica el descubrimiento de medios para oponerse, o para atenuar al menos, los efectos de los propios agentes destructivos.

Ya en la segunda guerra mundial, se había estudiado la posibilidad de neutralizar los efectos de los compuestos metálicos y no metálicos procedentes de los gases de guerra.

En 1923 VOETGLIN, DYER y LEONARD demostraron que el glutatión y la cisteína eran capaces de atenuar, impedir o inactivar la acción del arsénico contenido en los tejidos. Ello equivalía a considerar estos compuestos del grupo de los tioles, como antidotos del arsénico.

Más tarde, experiencias de HOPKINS y PETERS demostraron que ciertos compuestos arsenicales eran capaces de separar los sulfhidrilos (S. H.) de la capa germinativa de la piel y del tejido muscular, interfiriendo la catalisis del glutatión. A idéntica conclusión llegaron VOETGLIN y colaboradores, quienes pensaron que la acción tóxica del arsénico sobre las células vivas era debida a su reacción con ciertos compuestos monotiólicos presentes en el propoplasma celular.

Los estudios de estos últimos años acerca del metabolismo celular de los hidrocarbonados, desde las fases de glucosa y glucógeno hasta su transformación final en bióxido de carbono y agua, han demostrado que de estas mutaciones químicas procede la casi total energía que reclama la vía celular. Cada etapa del proceso metabólico parece controlada por un enzima definido. Si se interfiere alguna de las diversas etapas de este proceso, *se interrumpe la vida celular. Y esta interrupción tanto puede ser provocada por un déficit de enzima, como por un tóxico que paralice estos cambios metabólicos.*

Este nuevo tipo de lesión celular producida por un tóxico, se ha denominado «lesión bioquímica» (PETERS).

Si por otra parte recordamos que una de las últimas etapas del metabolismo hidrocarbonado es la producción del ácido pirúvico y que en el sistema oxidasa-piruvato hay un compuesto sensible a muy débiles concentraciones de arsénico, se comprenderá cómo las más insignificantes cantidades de arsenito interferirán el sistema oxidasa-piruvato, ocasionando «lesiones bioquímicas» que han de repercutir necesariamente sobre la vida celular.

Partió así la idea de que la actividad de los arsenicales era debida a un ataque sobre algún grupo esencial SH en el sistema enzimático del piruvato. La demostración de que «in vitro» los arsenicales trivalentes producen una inhibición del 50 por 100 de la actividad del piruvato, así como «in vivo» la intoxicación con arsenito aumenta el nivel sanguíneo del piruvato (similar a lo que ocurre en la deficiencia de vitamina B.) llevaron a PETERS, STOCKEN y THOMPSON al descubrimiento de una sustancia que detiene la acción tóxica de la lewisita sobre el sistema oxidasa del piruvato. Esta sustancia la denomina-

ron «Bal» (British anti-Levisite) y OX217, cuya fórmula es de 2,3-dimercapto-propanol ( $\text{CH}_2\text{HS}$ ,  $\text{CHSH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

Los experimentos en animales demostraron que los cobayas y ratas podían salvarse con este preparado hasta dos horas después de la contaminación con lewisita, y se vió en voluntarios humanos que se podía evitar la vesicación hasta una hora después de la contaminación; se pudo ver también que el tratamiento con Bal se continuaba por un marcado aumento de la eliminación de arsénico por la orina.

CHEISMAN ha señalado que en las fábricas donde se manufactura la lewisita, el dolor consecutivo a la irritación del ojo, desencadenado por la emanación de dicho gas, puede desaparecer mediante la aplicación del Bal. Recientemente se ha logrado una solución para inyecciones intramusculares, con la que se hace posible el tratamiento de las complicaciones de la terapéutica arsenical, tales como dermatitis, encefalitis, etc., según veremos luego.

Constituye, pues, el Bal un gran descubrimiento en el tratamiento de la intoxicación arsenical, por formar compuestos muy estables e indisolubles con los ditionoles. Puede ser también un antídoto en otras intoxicaciones por metales como el mercurio, el oro, etc.

### Consideraciones sobre los mecanismos de acción del Bal

Con el fin de llegar a una comprensión fácil de cómo puede desarrollarse el proceso de «destoxificación» del arsénico o del mercurio acumulado en los tejidos, nos valdremos de las siguientes consideraciones; unas relativas al medicamento, otras relativas al individuo sífilítico.

*El medicamento:* Cuando inyectamos un arsenical, Neo, Arsenóxido Clorarsina, etc., después de su rápido paso a través de la sangre, donde deja un pequeño residuo (arseniemia) éste se fija en los tejidos, hígado, bazo, piel, etc. Cuando el arsenical orgánico, es el Neo, pasa por un periodo latente, sin poder treponemicida, durante el cual se convierte en arsenóxido.

Esta transformación parece que tiene lugar en el S. R. E. (sistema retículo endotelial) y, por tanto, al fijarse en los órganos, se fijará necesariamente en el propio sistema de tales órganos (hígado, bazo, piel, etc.).

El arsenóxido inyectado se elimina normalmente, casi en su totalidad de los cinco a los seis días siguientes, quedando un pequeño porcentaje de arsénico residual.

*El individuo luético.* La patología personal del individuo en estado hígido o de enfermedad varía, pero siempre queda lo que podría calificarse de fondo, terreno o capacidad reactiva individual que dominará la escena.

La exploración clínica nos advierte ante todo la hipertrofia de los órganos ricos en tejido retículo endotelial (hipertrofia del hígado, del bazo, de los ganglios, etc.): Si a ello se añade la existencia de una monocitosis sanguínea, el cuadro de la retículo endoteliosis difusa parece evidente.

Al punto de vista experimental las pruebas de VANHAECKE, BRETON y GUIDOUX demuestran que el arsénico se fija en el S. R. E.

En efecto: Estos autores han comprobado cómo administrando sustancias tales como el rosa de bengala o metales pesados como el Bi y el Hg, éstas se fijan en los histiocitos y desplazan el arsénico. De aquí el aumento de la arsenicemia y su consecuencia lógica, la «sobrepotenciación» de estos medicamentos cuando son administrados conjugadamente en la terapéutica antiluética.

En cambio, contrariamente, la arsenicemia disminuye cuando se administran sustancias tales como las sulfamidas o novocaina, que incrementan la capacidad del S. R. E.

Una representación gráfica de cómo ocurren las cosas podrá orientarnos más fácilmente.

Supongamos un escenario, cuyo pórtico principal lo constituye el organis-

mo enfermo con sus órganos y sistemas en meiopragia. Entran en escena el As. y el treponema. Va a entablarse una lucha entre ellos. Vemos cómo el arsenóxido acumulado en el S. R. E. ataca a los grupos SH del citoplasma del espiroqueta bloqueando la función de dichos grupos fisiológicamente esenciales y alterando su complejo sedoxrespiratorio; en una palabra, ahogando el parásito al actuar como anoxibiótico (GOODMAN).

Sería precisamente en el S. R. E. donde se iniciarían las intolerancias del organismo frente a los arsenicales. La meiopragia de dicho sistema, la insuficiencia de fijación de los histiocitos provocan un aumento de la arsenicemia. Si el As. no se transforma en arsenito estable, se originará una acumulación, un empapamiento, precisamente en aquellos órganos o sistemas más vulnerables (meningis, hígado, tegumento, sangre, etc.), originando una encefalitis, una ictericia, una eritrodermia o una hemopatía. en una palabra, se habrá desencadenado la «intoxicación arsenical».

Acude en su auxilio el «Bal». En su condición de ditiol y con la máxima afinidad para los arsenicales, forma con ellos compuestos más estables y poco tóxicos.

Su acción desintoxicante se debe a que sustrae de los tejidos los arsenicales tóxicos íntimamente combinados con ellos, eliminándolos en forma de tioarsenito estable.

Cuando la acción tóxica del arsénico no ha traspasado el umbral de lo degenerativo deteniéndose en la llamada «lesión bioquímica», las consecuencias podrán no ser fatales y la remisión se obtendrá rápidamente a partir ya de las primeras dosis de Bal. Si a la acción tóxica se suman otras acciones, quedarán lesiones residuales que exigirán tratamientos complementarios en consonancia con la sintomatología y con el estado general del enfermo.

#### **Accidentes graves de la arsenoterapia: tratamiento por el Bal**

*Encefalitis hemorrágica.* Aparece a los dos días de la inyección del arsenical con cefalalgia violenta, principalmente fronto parietal, sucediéndose rápidamente gran abatimiento, torpeza mental, vómitos y pirexia al 41 o 42°. Rápidamente se instaura el coma entre trastornos psicócos y motores, temblor, convulsiones epileptiformes y tetaniformes.

Este cuadro gravísimo que habíamos visto terminar con la muerte, lo hemos visto remitir favorable y rápidamente con el «Bal» con el doctor G. RICOTE.

En este caso de reciente observación, administramos una inyección de 150 miligramos de «Bal» cada cuatro horas hasta tres inyecciones consecutivas. Desde el segundo día la palidez del rostro recobraba rápidamente un tinte violáceo con disminución del edema, mejoría de las convulsiones, disminución de la oliguria, haciéndose la respiración más irregular y mejorando la abmibilación. A los tres días siguientes, el cuadro fatídico había totalmente cambiado y a los cuatro días el enfermo aparecía todavía como embotado, pero su indiferencia y torpeza mental iban mejorando a la par que su estado general era satisfactorio.

EAGLE cita en un reciente trabajo quince enfermos con encefalitis arsenical consecutiva a Mafarsen, curados todos, observando en catorce de ellos una mejoría antes de las veinticuatro horas.

*Agranulocitosis.* No hemos visto más que un solo caso cuya mejoría fué tan rápida que nos hizo pensar en una posible relación causal tóxica directa. De todos modos nosotros creemos que, más que una simple cuestión de dosis, otros factores pueden intervenir en su desencadenamiento. El número de leucocitos aumentó tan rápidamente que de 2.400 pasó a 4.800 al cuarto día, y a la semana siguiente alcanzaba casi su cifra normal. El número de leucocitos segmentados, que al principio era sólo de 11, pasó a 38 al segundo día y a 56 a la siguiente semana. Había un 8 por 100 de monocitos, lo cual, como es sabido, es de buen

pronóstico. El enfermo tomó en cinco días 1,40 gramos de Bal. No se administró penicilina, ni extractos hepáticos, ni mielonasil, ni pentanucleótidos, ni ácido fólico, ni requirió la transfusión.

En los catorce casos tratados por EAGLE con Bal, expone resultados satisfactorios en todos ellos. Como el Bal no combate la infección intercurrente que con frecuencia existe, debe administrarse penicilina en los casos cuya mejoría no sea rápida.

*Aleucias.* En las *aleucias*, que como es sabido son las formas más graves, es muy difícil restablecer la función medular porque presenta ya desde el principio trastornos profundos e irreversibles.

En las agranulocitosis son datos favorables la monocitosis.

La eosinofilia en sangre y médula ósea, la desaparición total de los granulocitos es siempre indicadora de gravedad extrema.

*Ictericia salvársánica. Hepatitis arsenical. Hepatorrecidivas.* Para simplificar así denominaremos globalmente a todas las ictericias que sobrevienen durante la infección en enfermos tratados con arsenicales.

Previa una fase de anorexia, cefalalgia, astenia y orina cada vez más cargada de pigmentos biliares acompañada de bilibirrubinemia, aparece en pocos días la ictericia, acompañada de febrícula, náuseas, molestias sordas en hipocondrio derecho, etc.

A pesar de una observación reciente, la cual mejoró extraordinariamente por el Bal, nosotros volvemos a nuestra posición de siempre; la de que en estas hepatitis intervienen múltiples factores. Aunque pueda tildársenos de excesivamente conservadores, estimamos que hasta en aquellas ictericias en las cuales la intoxicación juega un papel causal preponderante, intervienen siempre otras causas tales como la predisposición o sensibilidad hepática, terreno, hipoadministración, hipoavitaminosis, etc.

Por estas razones, y sin dejar de admitir que pueda existir una hepatitis lúetica con significado de hepatorecidiva que cura con el Neo, y una ictericia infecciosa independiente de la medicación y de la lúes, *en la práctica aconsejamos siempre, que ante una ictericia que se presenta en el transcurso de la medicación arsenical, debemos suprimir sistemáticamente esta medicación, remitiéndonos a un tratamiento sintomático (régimen apropiado, reposo, suero glucosado, insulina, hepatoterapia, etc.).*

Hasta en aquellos casos que las circunstancias nos condujeran hacia la estimación de una hepatitis claramente sifilítica, no aconsejamos la medicación arsenical, porque existe siempre la posibilidad de incrementar su acción hepatotóxica por tratarse de un hígado menos resistente por sus lesiones sifilíticas. Mucho más teniendo en nuestro arsenal terapéutico medicaciones tan potentes como el bismuto y las sales solubles de mercurio.

Ante todo enfermo debemos actuar siempre encaramándonos frente al proceso fisiopatológico que en él se desarrolla; pensar en las causas y en las consecuencias y realizar una terapéutica moderada, «total», sin criterios unilaterales, sin entretenernos excesivamente en el razonamiento del problema etiológico, en estos casos de ictericia, casi siempre insoluble.

La confirmación de nuestro criterio, desde años sustentado, viene a ser un hecho ante las nuevas conquistas terapéuticas. Así el «Bal», medicación cumbre de todo lo tóxico, influye menos favorablemente las ictericias, en comparación con otros accidentes más graves, como la encefalitis, eritrodermias, etc.

*Eritrodermias:* Sin que pretendamos inmiscuirnos en discusiones patogénicas acerca la naturaleza tóxica, infecciosa o alérgica de las eritrodermias arsenicales, los casos que a continuación reseñamos en favor de la influencia o predominio de factores tóxicos. La rapidez de los resultados obtenidos, así lo confirma, puesto que lo que pudimos observar en el primer caso equivale a una verdadera «destoxificación». La menor efectividad del segundo, como luego veremos, se debe, en primer término, al tipo evolutivo de la eritrodermia, menos

grave que la vesícula edematosa, pero más lenta en su involución, y, en segundo lugar, por tratarse además de un individuo disrreaccional con antecedentes de eczema criptogenético. Los focos de resistencia residuales, ligeramente secretantes y costrosos de algunos pliegues, hablan en su favor. Se trata posiblemente de un complejo de accidentes sobre un organismo con capacidad cutánea disrreactiva. Es preciso, en la hora actual, buscar en los antecedentes y exámenes clínicos de laboratorio, posibles insuficiencias hepáticas y renales que mantendrían después de una primera fase de liberación tóxica la continuidad o perdurabilidad del proceso cutáneo.

Obs. 1.<sup>a</sup> A. P., afecto de lúes secundaria florida. Es tratado al principio con cuatro inyecciones venosas de 1 cg. de Cianura de mercurio. Se somete luego a un tratamiento mixto Neo Bismuto, siendo bien tolerada la primera inyección de Neo. Crisis nitritoide a la segunda de Neo. Se sustituye éste por una Arsina a la dosis de 0'075 en inyección venosa una cada cuatro días. Tolerancia hasta la 11.<sup>a</sup> inyección, que nota fuerte prurito en extremidades inferiores, en suma, una eritrodermia vesículo-edematosa con sus características típicas. Estado general muy afectado; quebrantamiento, temperaturas a 38'5, edemas, diuresis de 500 a 700 gramos diarios.

Tratado al principio con adrenalina, hiposulfito, suero glucosado, etc., no se observa mejoría alguna, salvo un ligero aumento en la diuresis (800 gramos). Es observado por nosotros al quinto día en que la erupción va en aumento, no pudiendo el enfermo abrir los ojos a causa del enorme edema palpeoral. Fuerte cefalea, insomnio, subdelirio, vómitos alimenticios y temperaturas por encima de 38'8. Se observa fuerte enatema en la región del istmo y abundante secreción en los pliegues de la flexión, especialmente en el antebrazo. La prueba de Jersild no acusa alteraciones importantes de la permeabilidad capilar. Porfirinas en orina, aumentadas.

Se administran diariamente dos inyecciones musculares, una cada dos horas, de «Bal» de 2 c. c. cada una, equivalente de 100 miligramos de dimercaptopropanol, una por la mañana y otra por la tarde.

La erupción y malestar general no mejoran durante los dos primeros días. Al amanecer del tercer día, después de una descarga de 350 c. c. de orinas muy encendidas, se despeja el enfermo, si bien la comezón continúa con bastante intensidad. Es a partir del quinto día de tratamiento, cuando el enfermo nota alivio en su interna comezón. A partir del octavo día abundante descamación, furfurácea y pitiriásica, que señala al parecer la fase final curativa de la infección. Quedan, no obstante, algunas lesiones rezumantes en ángulos palpebrales, surco retroauricular, conducto auditivo, pliegue inguinal, antebrazo y eritrosis difusa sin descamación en las extremidades inferiores.

La pomada de «Bal», aplicada en un amplio sector del miembro superior, no modificó mejor las lesiones ni calmó el prurito, que el aceite de zinc, con el cual tratamos comparativamente el miembro opuesto.

A señalar la buena tolerancia de la medicación que continuamos hasta el 12.<sup>o</sup> día, en que el enfermo se reintegraba a sus habituales ocupaciones, si bien continuando con ligero prurito en antebrazo, párpados y oreja.

Las molestias gingivales y del istmo, el fuerte dolor de cabeza acompañado de dolores musculares, lagrimeo, salivación, odontalgia, iniciados a veces un cuarto de hora después de la inyección, no impidieron la continuación del tratamiento hasta el final.

La prueba de sensibilización cutánea practicada con una solución de arsina al 1 por 200 resultó positiva, produciendo un ligero brote de prurito generalizado, que cesó casi totalmente a las 48 horas. La transmisión pasiva dió resultado negativo.

Este enfermo prosiguió un tratamiento bismútico, un mes y medio después del accidente, y toleró hasta 11 inyecciones de 0'20 gramos de salicilato, suspendiendo la medicación por haber notado cierta fatiga e inapetencia. Fórmula

leucocitaria normal. Orinas normales. Antecedentes de insuficiencia hepática con bilirrubinemia aumentada. No parece exista ninguna infección focal latente.

Obs. 2.ª. El enfermo J. R., afecto de lúes antigua con serología irreductible, había sido sometido anteriormente a un tratamiento intramuscular con un derivado sulfarsenobenzólico. A la quinta inyección (total unos 50 centigramos), nota intenso prurito generalizado que motiva la interrupción de la medicación por temor a la aparición de eczema que el enfermo había sufrido con anterioridad; después de una pausa, se continúa el tratamiento con bismuto, siendo interrumpido por presentarse estomatitis. A los dos meses siguientes se comienza nuevo tratamiento con diclorarsina, que tolera hasta la cuarta inyección; aparece un intenso prurito que obliga a suspender la medicación, lo que no impide que a los ocho días siguientes se instale un exantema maculoso en placas, al principio, el cual, iniciado en la cara y extremidades, se generaliza en pocos días formando grandes medallones en vientre y espalda, predominando las placas eritematove-siculosos en extremidades inferiores, algo más discreto en las superiores.

Lleva el enfermo nueve días encamado, quejándose de prurito intensísimo, con cefaleas, fiebre de 38 a 38'6, oliguria, sed persistente, sensación de frío, etc. El examen de sangre acusa ligera leucopenia con eosinofilia.

El tratamiento con calcio venoso, adrenalina, vitamina C y P no mejoran la situación general ni la erupción, la cual, antes bien, va siendo objeto de nuevos brotes de tipo eritematove-siculoso, de aspecto eczematoide.

Se inicia un tratamiento con «Bal» a razón de dos inyecciones diarias de 2 c. c. por vía muscular. La mejoría se observa sobre las grandes placas y a partir del quinto día de administración del medicamento; no mejoran, en cambio, las lesiones más agudas de las zonas de flexión, donde existe ligero rezu-mamiento. A partir del noveno día el cuadro cambia súbitamente, el exantema palidece a partir del centro de las grandes placas, dejando dibujado su contorno en el que aparece sembrado un minúsculo vesículo. El enfermo sale a la calle con relativa euforia y bienestar, si bien se queja de un forúnculo aparecido en la malga y de una lesión climatoide de la pierna, sobre las cuales el «Bal» no ejerce influencia alguna. Persisten algunas placas eczematoideas en pliegues de flexión y espalda, las cuales son tratadas con unos sellos de lactato cálcico. clorato potásico, quinina e inyecciones de vitamina B<sub>1</sub>.

La diuresis no fué normal hasta un mes después del tratamiento, a pesar de que sus orinas eran normales.

*Otros accidentes:* En la fiebre arsenical se han obtenido resultados sumamente interesantes con el «Bal».

*En la intoxicación aguda por el mafarsen* se ha podido observar el dominio rápido de los fenómenos tóxicos, seguramente mortales, bajo la influencia del «Bal».

EAGLE y MAGNUSON citan el caso de un hombre que pesaba sólo 57 kg., el cual recibió por equivocación 600 miligramos en lugar de 60. El enfermo tuvo inmediatamente un shock con pulso filiforme, respiración irregular simulando el tipo de Cheyne-Stokes. Media hora después se le inyectaron 3 c. c. de «Bal» (150 miligramos) desapareciendo este cuadro alarmante a la media hora siguiente. Esta dosis era suficiente para matar un perro.

*Intoxicación aguda por el mercurio.* Es sabido que una dosis de 0'50 gr. de sublimado tomado por la boca, rara vez es mortal. Si se toma un gramo y sobreviene el vómito a los diez minutos, el pronóstico es malo. Un gramo y medio matan con frecuencia. En un trabajo citado por LONGCOPE, estudia 23 casos de intoxicación aguda, los cuales a poco de ingresar en el Hospital se les lavó el estómago con sulfoxilato de formaldehído y sodio y se les inyectó 300 miligramos de Bal. Los resultados fueron brillantes en todos los sujetos que se administró el Bal antes de las tres horas y media de haber ingerido el tóxico.

*Posología:* Casos leves (fiebre, eritemas, dermatitis arsenicales leves): *Dosis*

por inyección: 2,50 miligramos de Bal por kilogramo; así en un enfermo de peso 60 kilos daremos 150 miligramos, o sea 1 y medio c. c. de la solución por vía muscular. Frecuencia del tratamiento: de dos a cuatro inyecciones al día los dos primeros días; de una a dos los seis u ocho días siguientes.

*Casos graves:* Encefalopatía tóxica, discrasia sanguínea, ictericia, dermatitis. Dosis por inyección: tres miligramos por kilogramo a razón de una inyección muscular cada cuatro horas los dos primeros días. Cuando el resultado es favorable reducirlo a dos inyecciones diarias los días siguientes.

En nuestros casos de eritrodermia, de agranulocitosis y de encefalitis, las dosis han sido de cuatro miligramos por kilo, repetidas sólo dos veces al día, los dos primeros días, con resultados satisfactorios.

*Resumen:* La nueva medicación «Bal», que actualmente se prepara ya en España, constituye una medicación de elevado poder antitóxico, capaz de interferir y curar gran número de accidentes graves producidos por la medicación arsenical (encefalitis hemorrágica, agranulocitosis, eritrodermias, etc.).

Es tanto más eficaz: primero, cuanto más pronto verificamos la «destoxificación»; segundo, cuando mayor sea la preponderancia del factor tóxico en la génesis del accidente.

EN TODOS LOS SÍNDROMES ESPÁSTICOS

# ESPASMOPAVER

ESPASMOLÍTICO REFORZADO



MADRID

TELEFONO 55386

APARTADO 9030

Fº NAVACERRADA, 62

CENSURA SANITARIA N.º 8426