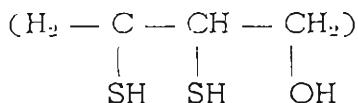


## EFFECTO DEL 2,3 DIMERCAPTO-PROPANOL (BAL) EN LA POLICITEMIA POR EL COBALTO

DR. ALBERTO GUZMÁN BARRÓN \*

Durante la última guerra mundial se han realizado interesantes investigaciones sobre la acción del 2,3 dimercapto-propanol en intoxicaciones por diversas sustancias, tanto en animales como en hombres, siendo de especial interés de aquellas de uso terapéutico. Como en trabajos llegados a nuestras manos no hemos encontrado estudios con relación al cobalto, que en dosis elevadas ejerce una acción tóxica y en dosis pequeñas es capaz de originar una policitemia en diversos animales, cuyo mecanismo hasta hoy aún permanece sin aclararse, nos decidimos estudiar el efecto que el Bal podría ejercer frente al cobalto. Los primeros resultados hallados son materia de esta comunicación.

Una sustancia utilizada en la guerra química es la Lewisita (2-clorovinil-dicloroarsina  $\text{ClCH:CH.AsCl}_2$ ), cuya acción vesicante es más poderosa que la del gas mostaza. Los esfuerzos desplegados por los químicos ingleses dieron por resultado el hallar un antídoto contra la Lewisita, que es el 2,3 dimercapto-propanol o llamado también British Anti-Lewisita y más simplemente Bal



Se sostenía que el efecto benéfico se debía a que el Bal se combinaba con el arsénico que había logrado unirse a los grupos —SH de las enzimas y otras sustancias, lográndose así que éstas reco-

\* Profesor de Bioquímica de la Facultad de Medicina de Lima, Jefe del Laboratorio Central del Ejército.

braran su actividad. En realidad, esta posible acción del arsénico ya había sido sugerida en 1903 por HEFFTER<sup>1</sup>; posteriormente ER-LICH<sup>2</sup>, en 1909 creía que la acción tóxica del arsénico se debía a su ataque sobre los compuestos —SH que él los llamaba arseno-receptores. En 1923 VOEGLIN y colaboradores<sup>3</sup>, demostraron el efecto desintoxicante contra el arsénico de ciertas sustancias que poseían el grupo —SH (glutacion, cisteína).

Pero, debemos reconocer que es durante la última guerra mundial que los trabajos sobre este tema se han desarrollado en forma notable, tanto en Inglaterra como en los Estados Unidos de Norte América, los que permanecieron en secreto hasta el año 1945, en que PETER y asociados<sup>4</sup> y WATERS y asociados<sup>5</sup>, publicaron el resumen de dichas investigaciones.

*Efecto del Bal en las intoxicaciones por la Lewisita.*—PETER<sup>4</sup>, en su excelente revista de conjunto da cuenta del éxito obtenido con el Bal en las lesiones, sea de carácter general y locales sobre la piel, que produce la Lewisita; presenta estudios experimentales y estudios químicos de los ditioles. HARRISON y colaboradores<sup>6, 7</sup>, han publicado sus investigaciones sobre la acción del Bal en las quemaduras de la piel e inhalaciones de vapores de Lewisita, realizados en perros y ratones y demuestran que la administración local, intramuscular o endovenosa del Bal, en tiempo oportuno, es capaz de curar las lesiones de la piel y disminuir la mortalidad por inhalaciones de Lewisita en un 80%. Una serie de investigaciones, en parte no publicadas, y que sólo se conocen por datos proporcionados por PETERS<sup>4</sup> y WATERS<sup>5</sup>, confirman el poder del Bal frente a la Lewisita.

*Efecto del Bal en intoxicaciones por otros arsenicales.*—El excelente resultado obtenido por el Bal en las intoxicaciones por la Lewisita llevaron a los investigadores a intentar su empleo en intoxicaciones por otros arsenicales. En 1942 EAGLE y MAC LEOD<sup>8</sup> y EAGLE<sup>9</sup>, demostraron que los efectos tóxicos de los arsenicales utilizados en la cura antilúética, incluyendo el Mafarsen, sobre microbios, espermatozoides, tripanosomas, conejos y gatos era neutralizados por el Bal. El último autor<sup>10</sup>, ha presentado un detallado estudio de los benéficos efectos del Bal en los trastornos variados que ocasionan los arsenicales antisifilíticos en el hombre, incluyendo entre las lesiones que se beneficiaron las siguientes: dermatitis, encefalitis, agranulocitosis, ictericia, "fiebre arsenical" y aún en casos de intoxicaciones por dosis masivas de estos arseni-

cales. RIKER<sup>11</sup>, utilizando gatos como animales de experimentación obtuvo buenos resultados con el Bal en intoxicaciones graves por el Mafersen. Es indudable que la utilización del Bal en el tratamiento de las diversas manifestaciones tóxicas, que a menudo se presentan en el tratamiento antisifilítico, por los compuestos arsenicales, representan la mejor y más extendida aplicación que se ha dado a dicha sustancia en el campo de la medicina.

*Efecto del Bal en intoxicaciones por metales diversos.*—Se ha estudiado el Bal en relación a intoxicaciones producidas por varios metales con resultados satisfactorios en su mayoría. Intoxicaciones producidas en animales y en el hombre por el mercurio fueron muy bien neutralizadas por el Bal (12,13). Del mismo modo, compuestos orgánicos mercuriales, utilizando como animales de experimentación a ratones, gatos, perros, fueron neutralizados por el Bal con mayor eficacia que con el glutatión y la cisteína (poseedores también del grupo —SH)<sup>14</sup>. Las manifestaciones tóxicas que algunas veces ocasiona el Salirgan (compuesto mercurial utilizado como diurético) fueron contrarrestadas por el Bal<sup>15</sup>. BRAUN y colaboradores<sup>16</sup>, consideran al Bal como un antídoto eficaz contra las intoxicaciones agudas producidas por el mercurio, bismuto, cromo, níquel y antimonio. Con respecto a estas últimas sustancias, estudios experimentales de EAGLE y colaboradores<sup>17</sup>, confirman este poder del Bal y además notan un aumento de la excreción urinaria del antimonio por efecto del Bal. En las intoxicaciones por el Cadmio, el empleo del Bal no da resultados tan satisfactorios como en los casos anteriores, pues producida la intoxicación, parece formarse un complejo de cadmio y Bal que lesiona el riñón y puede traer la muerte al animal<sup>18, 19</sup>.

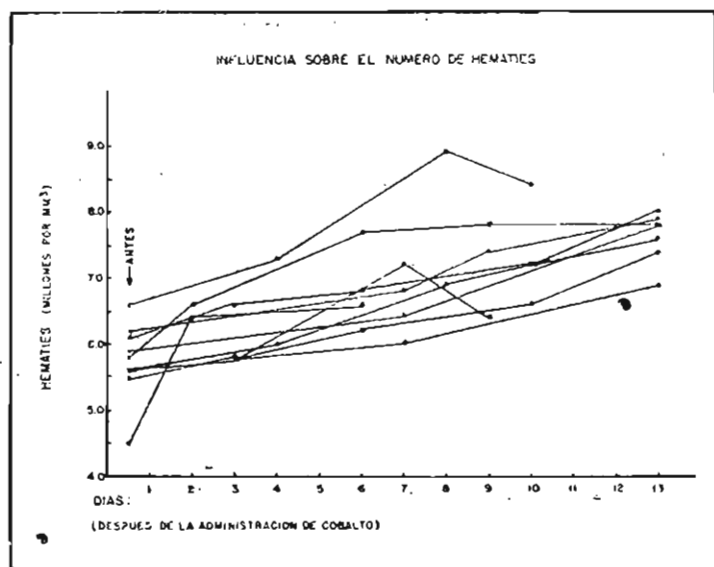
Hay dos sustancias cuyas intoxicaciones son de particular interés para el médico, tales son el plomo y el oro. El Bal ha sido ensayado en estos casos. Así COHEN y colaboradores<sup>20</sup>, en los trastornos tóxicos producidos por compuestos de oro, que se utilizan en el tratamiento de la artritis reumatoide, han encontrado con el Bal buenos efectos neutralizantes. Las dermatitis mejoran rápidamente, a la vez que se observa aumento de la excreción urinaria del oro<sup>21</sup>. Reacciones serias ocasionadas por el oro como la púrpura trombopénica y la granulocitopenia fueron tratados con éxito por el Bal<sup>22</sup>.

En lo que respecta a las intoxicaciones por el plomo, estudios experimentales, realizados en conejos por BRAUN y colaborado-

res <sup>16</sup>, concluyen que el Bal ejerce efecto tóxico adicional al del plomo. Otros investigadores <sup>23, 24</sup>, en casos humanos tampoco han hallado resultados satisfactorios, pero creen que puede ser útil para el diagnóstico, ya que con la administración de Bal se observa un aumento considerable de la excreción urinaria de plomo, en los casos de intoxicación por este metal, no así en los normales.

#### EFECTO DEL BAL EN LAS POLICITEMIAS POR EL COBALTO

*La policitemia por el Cobalto.*—En un trabajo anterior (25), hemos hecho un estudio detenido de la acción que ejerce el cobalto en conejos, en especial en lo referente a trastornos hematológicos. En efecto, por administración de cobalto se nota desde los primeros días un incremento del número de los hematíes y de la cantidad de hemoglobina, aumento de reticulocitos y acentuada eosinofilia. En las gráficas Nos. 1 y 2 y cuadros Nos. 1 y 2, se pueden notar los resultados de los experimentos. Al tratar del mecanismo de este fenómeno, presentamos una hipótesis en el sentido de que el cobalto inhibía los grupos —SH de las enzimas y otros compuestos celulares, con alteración del mecanismo respiratorio, por lo que los elementos jóvenes de la serie roja serían lanzados en la circulación al igual que los hematíes maduros (que prácticamente no respiran), ocasionándose la policitemia. La hiperplasia eritropoyética de la médula ósea, constatada en estudios histológicos de animales policitémicos, representaría un esfuerzo compensador a la anoxia originada por alteraciones de los sistemas enzimáticos inhibidos por el cobalto. Es indudable que hasta hoy no hay explicación satisfactoria sobre el verdadero mecanismo de este interesante fenómeno; así en unas recientes publicaciones al comentarse el estudio de varios investigadores sobre la acción benéfica del cobalto en las anemias ocasionadas por inflamaciones (trementina) se observa que el aumento de hematíes no se acompaña de la corrección de otros trastornos que se observan en dicha anemia, tales como la hipoferremia, el incremento de protoporfirina de los hematíes y la baja de serina plasmática. Parecería que el cobalto favorecería una más completa utilización del hierro, pero el comentarista concluye que no se sabe nada respecto al mecanismo de la policitemia ocasionada por el cobalto.



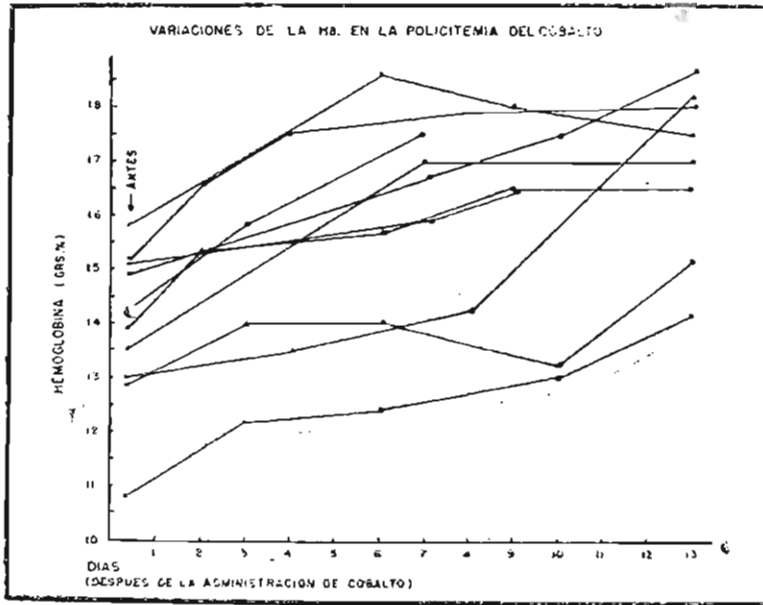
Gráfica N° 1

CUADRO N° 1

INFLUENCIA DEL COBALTO SOBRE EL NUMERO DE HEMATIES

Hematies (millones por  $mm_3$ )

Conejos N°	Antes del Cobalto	Días después de la administración del cobalto								
		2	3	4	6	7	8	9	10	13
1	5.5	—	5.8	—	—	7.2	—	—	—	—
2	4.5	6.4	—	—	6.6	—	—	6.4	—	—
3	5.8	6.6	—	—	7.7	—	—	7.8	—	7.8
4	5.9	—	—	—	—	6.4	—	—	—	7.8
5	5.6	—	—	—	—	6.0	—	—	—	6.9
6	5.6	—	—	6.0	—	—	6.9	—	7.2	8.0
7	6.6	—	—	7.3	—	—	8.9	—	8.4	—
8	6.2	—	—	—	—	6.8	—	7.4	—	7.9
9	5.6	—	5.8	—	6.2	—	—	—	6.6	7.4
10	6.1	—	6.6	—	6.8	—	—	—	7.2	7.6



CUADRO N° 2

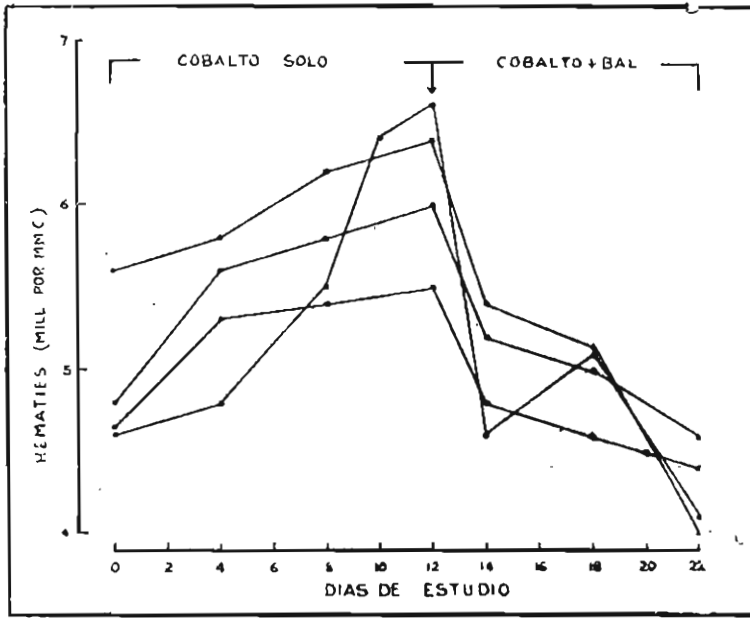
VARIACIONES DE LA HEMOGLOBINA EN LA POLICITEMIA POR COBALTO

Hemoglobina (Grs. por 100 cm.<sup>3</sup>)

Conejos N°	Antes del Cobalto	Días después de la administración del cobalto								
		2	3	4	6	7	8	9	10	18
1	14.21	—	15.87	—	—	17.55	—	—	—	—
2	13.94	15.30	—	—	15.70	—	—	16.58	—	—
3	15.11	16.58	—	—	18.65	—	—	18.08	—	17.55
4	14.92	—	—	—	—	16.76	—	—	—	18.65
5	13.58	—	—	—	—	17.05	—	—	—	17.55
6	13.05	—	—	13.56	—	—	14.25	—	17.55	18.40
7	15.81	—	—	17.55	—	—	17.92	—	18.08	—
8	15.22	—	—	—	—	15.96	—	16.58	—	16.58
9	10.89	—	12.23	—	12.47	—	—	—	13.08	14.25
10	12.90	—	14.07	—	14.08	—	—	—	13.46	15.29

*El Bal en la policitemia por el Cobalto.*—Como hemos dicho anteriormente no existen estudios sobre el efecto del Bal en las intoxicaciones por el cobalto, por lo que era muy interesante estudiar el papel que pudiera ejercer esta sustancia en una de las manifestaciones tóxicas del cobalto, moderada por cierto, como es la de ocasionar policitemias. Los experimentos tuvieron dos finalidades: 1<sup>a</sup>) qué papel ejercía el Bal una vez ocasionada la policitemia por el cobalto; 2<sup>a</sup>) si la administración conjunta del cobalto y el Bal era capaz de impedir la producción de la policitemia.

*Acción sobre los hematíes.*—En la producción de la policitemia experimental se utilizaron conejos y se siguieron los métodos indicados en el trabajo anterior <sup>25</sup>, es decir, que se administraba por vía intramuscular 1 cc. de la solución al 1% de sulfato de anhídrido de cobalto diariamente, hasta los 12 días, en que los datos hematológicos revelaban que era manifiesto el aumento del número de hematíes y la cantidad de hemoglobina. En la gráfica N<sup>o</sup> 3 y cuadro N<sup>o</sup> 3, se pueden apreciar los detalles de estos experimentos; así en la primera etapa, en que los animales reciben solamente cobalto, se nota que desde los primeros días hay un aumento del número de hematíes que se hace manifiesto al llegar a los 12 días. En general, el incremento alcanza a un millón o un poco más, comparados con las cifras iniciales, es decir, antes de la administración del cobalto. Una vez que logramos producir la policitemia procedimos a la administración del Bal en la proporción de 10 miligramos en inyección intramuscular, dos veces al día. El Bal se encontraba en solución aceitosa al 10% y nos fué enviado por el Prof. E. S. Guzmán Barrón, de la Universidad de Chicago (en la actualidad el Gobierno americano ha permitido su venta al medio civil y la casa Hynsen, Westcott & Duning Inc., Baltimore, lo prepara para uso comercial). En todos los casos y desde los primeros días se observa una disminución marcada del número de hematíes, que en algunas ocasiones alcanza a un millón y en la casi totalidad se nota una regresión hacia las cifras iniciales. Es de advertir, que al realizar la administración de Bal se continuaba con la del cobalto, alcanzándose hasta diez días más, luego de observada la policitemia. En los días sucesivos, hasta el final de los experimentos, la tendencia a la disminución del número de hematíes se iba acentuando, con ligeras variaciones, alcanzándose al final las cifras iguales o inferiores a las del inicio de los



Grática N° 3

CUADRO N° 3

EFECTO DEL BAL EN LA POLICITEMIA POR EL COBALTO

1.—Hematies (en millones por  $mm_3$ )

	COBALTO SOLO					COBALTO + BAL				
Días	0	4	8	10	12	14	18	20	22	
Conejos										
B <sub>1</sub>	4.6	4.8	5.5	6.4	6.6	4.6	5.1		4.0	
B <sub>2</sub>	5.6	5.8	6.2		6.4	5.4	5.1	4.7	4.1	
B <sub>3</sub>	4.6	5.3	5.4		5.5	4.8	4.6		4.4	
B <sub>4</sub>	4.8	5.6	5.8		6.0	5.2	5.0		4.6	

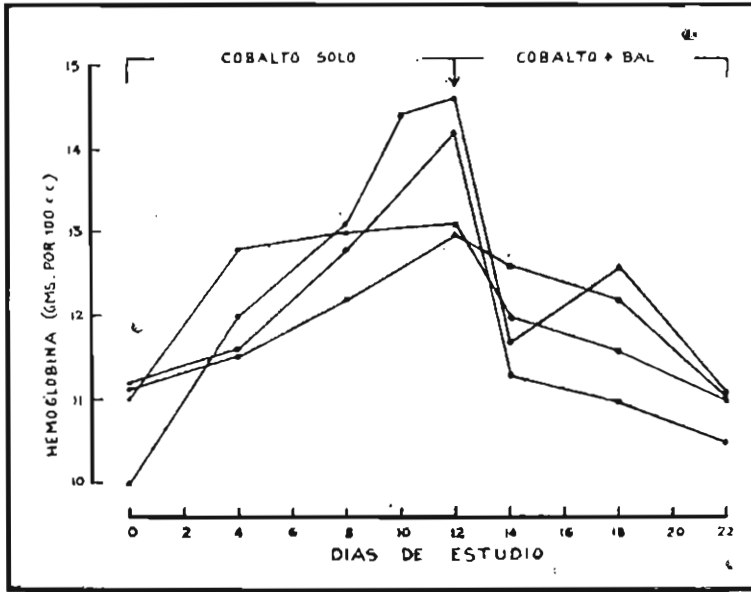
experimentos. Podemos pues, concluir que el Bal ha sido capaz de corregir la policitemia a pesar de que se continuaba la administración del cobalto.



*Acción sobre la hemoglobina.*—En los mismos animales, a la vez que se hacía la cuenta de hematíes se determinó la cantidad de hemoglobina. En la gráfica N<sup>o</sup> 4 y cuadro N<sup>o</sup> 4, se pueden observar las dos fases de los resultados obtenidos. En la primera o sea la producción de la policitemia, con administración de cobalto, se nota que hay un incremento de la cantidad de hemoglobina desde los primeros días que se va acrecentando hasta alcanzar al duodécimo día, observándose que en algunos animales el incremento alcanza hasta 4 gramos por % en relación a la cifra inicial. Conseguida la policitemia, se procedía a la administración de cobalto y Bal, durante 10 días más. En la misma gráfica y cuadro se observa esta segunda fase del experimento; podemos notar que hay una disminución de la cantidad de hemoglobina, que al terminar el estudio alcanza a cifras muy similares a las del comienzo del trabajo, salvo en uno de ellos, el conejo B<sub>1</sub>, cuya cantidad de hemoglobina era muy baja y cuya cifra terminal está por encima de la inicial. Los conejos que actuaban de testigos y sometidos al mismo régimen alimenticio no presentaron variaciones del número de hematíes y de hemoglobina durante las tres semanas en que fueron sometidos a la observación. Podemos, por lo tanto concluir, que la administración del Bal a conejos policitemicos por cobalto ha sido capaz de hacer volver la cantidad de hemoglobina a cifras normales, aún cuando ha seguido administrándose cobalto.

*Efecto del Bal administrado conjuntamente con el cobalto.*—En una segunda serie de experimentos procedimos a administrar el Bal y el cobalto desde el primer día en la misma dosis que hemos indicado anteriormente, con el objeto de observar si el Bal era capaz de impedir la policitemia por el cobalto. Por ahora estudiaremos la acción sobre el número de hematíes, y la cantidad de hemoglobina, reservando la revisión de los otros datos hematológicos, para otra oportunidad.

*Efecto sobre los hematíes.*—En la gráfica N<sup>o</sup> 5 y cuadro N<sup>o</sup> 5, se pueden observar los resultados obtenidos. En efecto, se nota que durante los 12 días que duró el experimento el número de hematíes sufrió variaciones muy moderadas, unas veces con ligero incremento de su número, otra con ligera disminución, pero por lo general al concluirse el período de estudio las cifras de hematíes eran casi idénticas comparadas a las que se hallaron al inicio de los trabajos. Es decir, que el Bal había sido capaz de impedir la producción de la policitemia que el cobalto origina.



Gráfica N° 4

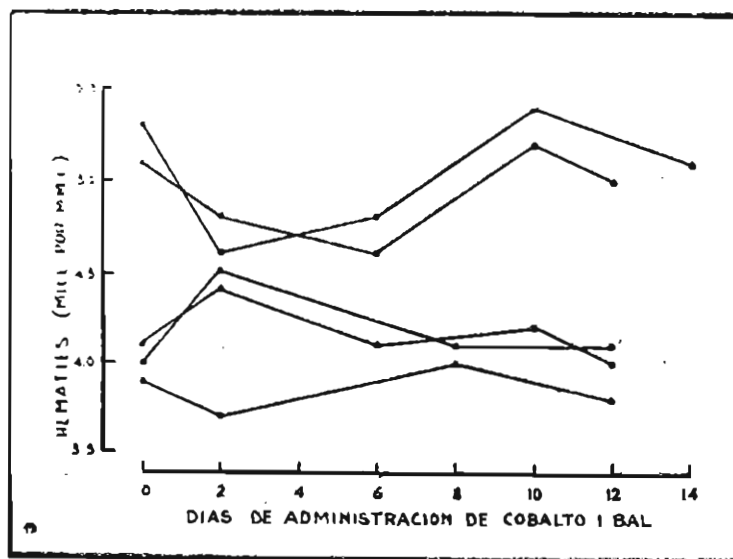
CUADRO N° 4

EFECTO DEL BAL EN LA POLICITEMIA POR EL COBALTO

2.—Hemoglobina grs. por %

	COBALTO SOLO					COBALTO + BAL				
Días	0	4	8	10	12	14	18	20	22	
Conejos										
B <sub>1</sub>	10.0	12.0	13.1	14.4	14.6	11.7	12.6		11.1	
B <sub>2</sub>	11.2	11.6	12.8		14.2	11.3	11.0		10.5	
B <sub>3</sub>	11.0	12.8	13.0		13.1	12.0	11.6		11.0	
B <sub>4</sub>	11.2	11.6	12.2		13.0	12.6	12.2		11.1	

*Efectos sobre hemoglobina.*—En los mismos animales se realizó la determinación de la hemoglobina y los resultados los podemos ver en la gráfica N° 6 y cuadro N° 6. Se nota que durante los 12 días en que duró el experimento la cantidad de hemoglobina no sufre alteraciones significativas en los animales que recibieron el cobalto y Bal.



Gráfica N° 5

CUADRO N° 5

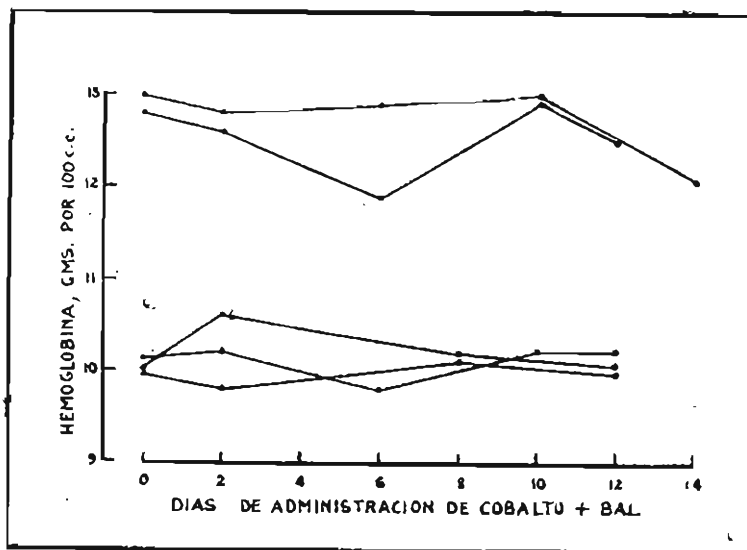
EFFECTO DEL BAL ADMINISTRADO CONJUNTAMENTE QUE EL COBALTO

A.—Hematíes (en millones por mm<sub>3</sub>)

Días	0	2	6	8	10	12	14
Conejos N°							
A 1	5.3	4.6	4.8		5.4		5.1
A 2	4.0	4.5		4.1		4.1	
A 3	3.9	3.7		4.0		3.8	
A 4	4.1	4.4	4.1		4.2	4.0	
A 5	5.1	4.8	4.6		5.2	5.0	

Podemos por lo tanto concluir, que el Bal ha logrado impedir el aumento de la hemoglobina que el cobalto es capaz de ocasionar.

Debemos añadir que si suspende la administración del Bal y se continúa la del cobalto, se observa que el incremento de he-



Gráfica N° 6

CUADRO N° 6

EFECTO DEL BAL ADMINISTRADO CONJUNTAMENTE QUE EL COBALTO

## 2.—Hemoglobina (en gramos por %)

Días	0	2	6	8	10	12	14
Conejos N°							
A 1	13.0	12.8	12.9		13.0		12.1
A 2	10.0	10.6		10.2		10.1	
A 3	10.0	9.8		10.2		10.0	
A 4	10.1	10.0	9.8		10.2	10.2	
A 5	12.8	12.6	12.1		13.0	12.6	

matías y hemoglobina no se hace presente sino a partir del cuarto día, lo que no sucede en animales a los que sólo se les administra cobalto, en los que dicho incremento aparece desde el segundo día. Parecería que hubiera en el organismo retención de Bal, por corto período, pero suficiente para impedir que se desencadene la policitemia de inmediato.

## DISCUSION

Sobre el mecanismo de acción del Bal.—El mecanismo por el que la aplicación del Bal es capaz de neutralizar los efectos tóxicos de arsenicales y mercuriales, ha sido investigado por varios autores. PETER y colaboradores<sup>4</sup>, sostienen que el efecto tóxico de dicha sustancia se debería al hecho de reaccionar con los grupos —SH de la fracción proteica de las enzimas celulares para formar mercaptidos. Esta combinación de los metales en los tejidos, al recibir el Bal, que posee dos grupos —SH compite con el complejo ditiol-proteína metal formado en los tejidos, se une al metal que intoxica y deja en libertad a los grupos —SH de las enzimas, que así recuperan su actividad fisiológica, que se pone de manifiesto por mejora de las lesiones producidas por los citados tóxicos en el organismo.

En 1942, E. S. GUZMÁN BARRÓN y colaboradores<sup>27</sup>, estudiaron el efecto de la Lewisita sobre las enzimas que juegan papel en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas y notaron que ejercía acción inhibitoria de la proteína activante de las enzimas que poseían el grupo —SH, por lo tanto su efecto se ejercía sobre las enzimas que actúan en el metabolismo hidrocarbonado y de las grasas, no así en el de las enzimas que actúan en el metabolismo y síntesis de las proteínas, las que carecen del grupo —SH en su estructura. El Bal es capaz por lo tanto de neutralizar la inhibición enzimática ocasionada por la Lewisita. Otros ditiolos, en particular el glutathion lo hacen en menor grado. El mismo autor y KALNITZKY<sup>28</sup>, trabajando con enzimas que poseen el grupo —SH demostraron que metales pesados como el plomo, antimonio, vanadio, bismuto, cadmio, mercurio y zinc producían completa inhibición enzimática, la que era anulada por el Bal y algunos de sus derivados, por lo que resultaría que la acción tóxica de estos metales obedece a similar mecanismo sugerido para el arsénico. El referido investigador y colaboradores<sup>29</sup>, al estudiar las propiedades del Bal demuestran que es un fuerte agente reductor y es rápidamente oxidado en presencia de cobre y hemina. Cuando la reacción se hace con el concurso del O<sub>2</sub> hay destrucción de la hemina y oxi-hemoglobina, por ruptura del anillo de porfirina. El Bal es capaz de reducir a la meta-hemoglobina en hemoglobina y mantener al citocromo reducido, trayendo por lo

tanto interferencia en la actividad del sistema citocromo-citocromo-oxidase. El Bal oxidado, a su vez es capaz de inhibir a las enzimas que poseen el grupo —SH, así como destruye la actividad fisiológica de la insulina, probablemente, por reducción de su grupo S—S. Estudios realizados en el Laboratorio del mismo autor <sup>31</sup>, en relación a las propiedades de los ditiolos, demuestran que son sistemas de óxido-reducción perezosos, no auto-oxidables, pero sí en presencia de catalizadores como el cobre, el hierro, protoporfirina, ferricianuro y el sistema citocromo citocromo oxidasa. Por otra parte los ditiolos son capaces de combinarse con otros metales pesados, con formación de complejos insolubles: hierro, plomo, estaño, bismuto, cobre, cobalto, níquel, selenio, antimonio, zinc, cadmio, mercurio. Al estudiar el efecto del Bal sobre la actividad enzimática <sup>31</sup>, encuentran que la unión de esta sustancia con los metales pesados que constituyen el grupo prostético de la proteína enzimática, es capaz de causar la inhibición de ciertos sistemas enzimáticos; de este modo la respiración de trocitos de tejidos en presencia del Bal se encuentra disminuida, por: decremento de la velocidad de oxidación del citocromo C; inhibición de enzimas que poseen en su grupo prostético un metal, inhibición del grupo —SH por los ditiolos oxidados. Tratando este mismo asunto WEB y colaboradores <sup>32</sup>, demuestran que de 21 enzimas estudiadas, 7 son inhibidas por el Bal, de las que 4 contienen metales en su grupo prostético (prolifinol-oxidasa, anhidrasa carbónica, catalasa, peroxidasa); en general, concluyen que el Bal es capaz de inhibir las enzimas que poseen un metal en su grupo prostético excepto el sistema citocromo, que oxida al Bal.

*La dosis terapéutica del Bal.*—EAGLE <sup>10</sup>, en el tratamiento de las intoxicaciones por arsenicales, sugiere el empleo de 3 miligramos por kilo de peso, cada 4 horas, en los primeros 2 días (solución en aceite de maní al 10%). La administración se realiza por vía intramuscular. Al tercer día sólo serán necesarias 4 inyecciones al día y luego dos hasta el décimo día. En casos moderados, serán suficientes 2.5 miligramos por kilo de peso. Estas dosis no son capaces de originar manifestaciones tóxicas debidas al Bal, pero si se alcanzan mayores cantidades se presentan efectos nocivos, que son pasajeros (náuseas, vómitos, cefalalgia, sensación de calor en la cara y boca, lagrimeo, aumento de la presión sanguínea, etc.), trastornos que son rápidamente neutralizados por barbituratos. En cantidades superiores a 5 miligramos por kilo de

peso el Bal es tóxico y puede hasta ocasionar la muerte. La dosis letal para ratas, que se toma como referencia es de 105 miligramos por kilo de peso. En los gatos, MODELL y colaboradores <sup>33</sup>, encuentran que por vía endovenosa la LD50 es aproximadamente 0.032 cc. por kilo de peso, que se acompaña de edema pulmonar, depresión respiratoria, convulsiones, etc. En los conejos las dosis máximas alcanzan a 40 miligramos por kilo de peso por una vez y de 15 a 20 miligramos cada 2 horas. <sup>34</sup>. Todo lo anterior, hemos creído necesario presentarlo para demostrar que las dosis empleadas por nosotros, 10 miligramos por una vez y 20 miligramos al día están por debajo de las dosis tóxicas.

*Efecto del Bal en la sangre.*—La acción del Bal en dosis tóxicas sobre la sangre ha sido estudiada por varios investigadores <sup>33</sup>, <sup>35</sup>. La administración a gatos de un tercio de la dosis letal no altera el número de hematíes, no hay formación de meta-hemoglobina, pero sí ligera reducción de la cantidad de hemoglobina y aumento del número de leucocitos. El nitrógeno proteico, la creatinina, la glucosa y la protrombina no sufren alteraciones. Por otra parte, en las intoxicaciones por arsénico (Mafarsen) en gatos, a las cinco horas desaparece el arsénico del plasma sanguíneo, pero en la sangre total es posible hallarlo hasta las 6 horas y aún a las 22 horas, lo que indicaría que ha habido fijación del arsénico por hematíes. Si se administra el Bal en estos casos, se nota un aumento del arsénico del plasma y sangre total, habría por lo tanto desplazamiento del arsénico de los hematíes y tejidos hacia el plasma.

*Sobre la acción del Bal en la policitemia por el cobalto.*—En un trabajo anterior <sup>25</sup>, nosotros sugerimos la hipótesis de que el cobalto sería capaz de unirse al grupo —SH de las enzimas, logrando por lo tanto inhibir los sistemas enzimáticos que posee dicho grupo con interferencia del metabolismo celular, que en este caso se traduce por policitemia. Por otra parte, al estudiar la acción del cobalto en la respiración celular "in vitro" demostramos que dicha sustancia era capaz de inhibir la respiración de hematíes jóvenes y en menor grado de células de otro tipo. En reciente trabajo E. GUZMÁN BARRÓN y colaboradores <sup>36</sup>, al estudiar el metabolismo de la médula ósea, han demostrado que si bien es cierto que dicho tejido no revela gran actividad respiratoria, pero se nota que los substratos más empleados son la glucosa, piruvatos, acetatos, etc. Ahora bien, varios trabajos han demostrado que la

Lewisita y una serie de metales pesados son capaces de inhibir a enzimas que actúan en la oxidación de dichos ~~abstractos~~, lo que estaría en favor de la idea de que el cobalto, de preferencia podría atacar a sistemas enzimáticos responsables de la mayor actividad metabólica de la médula ósea. El estudio de la acción del cobalto sobre sistemas enzimáticos que poseen el grupo —SH habría podido aclarar el problema, pero como decimos sólo se han investigado en lo referente a otros metales. Se comprende que realizada la inhibición enzimática en la médula ósea, la presencia del Bal ejercería el mismo papel demostrado para la Lewisita, mercurio y otros metales, es decir que sus grupos —SH pueden competir con los de la enzima y unirse con el metal, que causaba la inhibición, dejando por lo tanto libre a las enzimas. En lo que respecta al arsénico se ha demostrado, que por acción del Bal hay un desplazamiento de dicha sustancia de los tejidos y hematíes hacia el plasma, que así facilitarí su excreción. En lo tocante al plomo está probado que por efecto del Bal hay un incremento de la excreción urinaria de este metal, en los casos de intoxicaciones. La posibilidad de que el Bal pudiera unirse al cobalto, con formación de un compuesto insoluble, ha sido demostrado "in vitro" <sup>30</sup>.

Por otra parte, al estudiar nosotros la acción del ácido ascórbico en la policitemia por el cobalto <sup>25</sup>, demostramos que este agente reductor era capaz de inhibir dicha policitemia, aunque no en forma tan neta como el Bal, pero hemos visto que ésta última sustancia posee ciertas propiedades similares al ácido ascórbico; en efecto, el Bal corresponde al grupo de sistemas de óxido reducción de tipo perezoso, es capaz de oxidarse en presencia del cobre y la hemina, reductor enérgico, etc. Todas estas consideraciones nos llevarían a suponer que el mecanismo de acción del Bal frente al cobalto obedece a su poder de unirse a dicho metal, manteniéndole reducido, neutralizando su acción tóxica, impidiendo así el efecto policitémico del cobalto.

La posibilidad de que el Bal fuera capaz por sí sólo de originar efectos tóxicos, que podrían traducirse por disminución de hematíes y baja de hemoglobina, queda descartada por los siguientes hechos: 1º) la administración de Bal a animales testigos no trajo consigo alteraciones del número de hematíes o cantidad de hemoglobina; se comprende que nos referimos a las dosis empleadas en los experimentos (20 miligramos al día) que están por debajo de la dosis tóxica; 2º) está demostrado que la administra-



ción a gatos de un tercio de la dosis letal de Bal no fué capaz de alterar el número de hematíes y sólo se observó ligera disminución de la cantidad de hemoglobina <sup>35</sup>.

Hemos creído que con este trabajo se podría demostrar en forma clara el efecto del Bal, ya que las manifestaciones tóxicas, que producen una serie de sustancias no siempre presentan demostraciones objetivas; en tanto que la del cobalto se traduce por policitemia, cuya inhibición hemos logrado con aquella sustancia. Tal vez se ha avanzado algo en la explicación del oscuro mecanismo de la policitemia por el cobalto.

#### CONCLUSIONES

1º Una vez lograda la policitemia, en conejos, por el sulfato de cobalto, la administración del 2,3 dimercapto-propanol (Bal), en dosis de 20 miligramos al día (muy por debajo de la tóxica), es capaz de corregir la policitemia, esto es, que hay disminución del número de hematíes y de la cantidad de hemoglobina, hasta alcanzar a cifras normales.

2º La administración conjunta de cobalto y Bal trae consigo ligeras variaciones del número de hematíes y la cantidad de hemoglobina, sin aparecer en ningún momento la policitemia, es decir, que el Bal es capaz de impedir la policitemia por el cobalto.

3º Se sugiere una hipótesis sobre el mecanismo de acción del Bal frente al cobalto, en su efecto policitémico.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—HERFTER A., BEIER Z.: *Chem Physiol. Path.* 5, 213, (1903).
- 2.—ERLICH P.: *Ber Deutsch. Chem. Gesellsch.* 1, 17, (1909).
- 3.—VOEGTLIN C., DYER H. A., LEONARD C. S.: *Public Health Rep* 38, 1882, (1923).
- 4.—PETERS R. A., STOCKEN L. A., THOMSON R. H.: *Nature* 156, 616, (1945).
- 5.—WATERS L. L. *Stock C. Science* 102, 601, (1945).
- 6.—HARRISON H. E., ORDWAY N. K., DURLACHR H., ALBRINK W. S., BUNTING H.: *Jour. Pharmacol.* 87, supl. 76, (1946).
- 7.—Id. 81, (1946).
- 8.—EAGLE H., MAC LEOD, (1942)\*
- 9.—EAGLE H.: (1942)\*
- 10.—EAGLE H.: *Ven. Dis. Information*, 27, 114, (1946).
- 11.—RIKER W. F.: *Jour. Pharmacol.* 27, supl. 66, (1946).

- 12.—GILMAN A., ALLEN R., PHILIPS F. S.: (1943-1945)\*
- 13.—LONGCOPE W. T., LEUTGHER J. A.: (1945)\*
- 14.—LONG W. K., FARAH, A.: *Science* 104, 220, (1946).
- 15.—LONG W. K., FARAH A.: *Jour. Pharmacol* 88, 388, (1946).
- 16.—BRAUN H. A., LASKY L., CALVERY H. O.: *Jour. Pharmacol.* 87, sup. 119, (1946).
- 17.—EAGLE H., GERMÜTH F. G., MAGNUSON H. J., FLEISHMAN R., GROSSBERG J. C., TUCKER C. E.: *Jour. Pharmacol.*, 89, 196, (1947).
- 18.—GILMAN A., PHILIPS F. S., ALLEN R. P., KOELLER E. S.: *Jour. Pharmacol and Experiment Therap.*, 87, 85, (1946).
- 18.—TOBIAS J. M., LUSHBAUGH C. C., PATH H. M., POSTEL S., SWIFF M. N., GERARD R. W.: *Jour. Pharmacol.*, 87, supl. 102, (1946).
- 20.—COHEN A., GAGMAN J., DUBBS A.: *Jour. Am. Med. Ass.*, 133, 749, (1947).
- 21.—RAGAN C., BOOTS R.: *Jour. Am. Med. Ass.*, 133, 753, (1947).
- 22.—LOCKIE M. L., NORCROSS B. M., GEORGE C. W.: *Jour. Am. Med. Ass.*, 133, 755, (1947).
- 23.—RYDER H. W., KEHOE R. A.: *Jour. Lam. and Clín. Medic.*, 32, 1423, (1947).
- 24.—TELFER J. G.: *Jour. Am. Med. Ass.*, 135, 835, (1947).
- 25.—GUZMÁN BARRÓN A.: *Anales Facultad de Medicina, Lima*, 27, 195, (1944).
- 26.—*Nutrition Review*, 6, 14, (1948).
- 27.—GUZMÁN BARRÓN E. S., MILLER Z. B., BARTLET G., MEJER J.: (1942)\*
- 28.—GUZMÁN BARRÓN E. S., KALMITZKY S.: (1944)\*
- 29.—GUZMÁN BARRÓN E. S., MILLER Z. B., SINGER T. P., MEYER J.: (1943)\*
- 30.—GUZMÁN BARRÓN E. S., MILLER Z. B., KALMITZKY S.: *Bioch. Jour.*, 41, 62, (1947).
- 31.—GUZMÁN BARRÓN E. S., MILLER Z. B., MILLER J.: *Bioch. Jour.*, 41, 78, (1947).
- 32.—WEB E. C., VAN HEYINCEN R.: *Bioch. Jour.*, 41, 74, (1947).
- 33.—MODELL W., CHENOWETH M. B., KROP S. J.: *Pharmacol.*, 87, supl. 33, (1946).
- 34.—GIRAL F.: *Ciencia*, 7, 352, (1946).
- 35.—RIKER W. F., ROSENFELT G.: *Jour. Pharmacol.*, 37, supl. 66, (1946).
- 36.—GOLDINGER J. M., LIPTON A., GUZMÁN BARRÓN E. S.: *J. Biol. Chem.*, 171, 801, (1947).

NOTA.—Las citas bibliográficas marcadas con \* son comunicaciones secretas, que Waters (5), menciona.