

Interacción arsenito-B.A.L. en el intestino aislado

Por los Dres. J. A. RODRIGUEZ ¹ y R. S. PERDOMO ²

En el mecanismo de acción de los antidotos específicos contra el efecto de tóxicos en el interior de las células animales, uno de los objetivos básicos es el de liberar la sustancia activa de su receptor tisular al cual está fijada y convertirla, por interacción química con el antidoto, en derivados estables, menos tóxicos y fáciles de excretar.

Se ha demostrado que el 2:3-dimercaptopropanol, (B.A.L.) se comporta como un antidoto de varios arsenicales, siendo capaz de neutralizar varias dosis tóxicas de estos compuestos. (1, 2, 3, 4).

King y Strangeways (5) sostienen que la acción íntima del arsénico consiste en su combinación con compuestos tóxicos vitales, siendo posible que el sistema piruvato-oxidasa sea el único involucrado.

De acuerdo con la hipótesis del anillo en la intoxicación arsenical, el átomo de este elemento se combina con dos grupos tóxicos, formando un compuesto cíclico estable.

Dicho antidoto cumple su función proporcionando grupos tóxicos, ya que el mismo es un ditiol, fijando el arsénico en forma preferencial y desplazando a éste, bajo ciertas condiciones, de las combinaciones que pudo haber contraído con enzimas SH para formar anillos de máxima estabilidad.

1) Director del Instituto de Terapéutica y Medicina Experimental. Catedrático de Materia Médica y Terapéutica.

2) Jefe de Departamento del Instituto de Terapéutica y M. Experimental. Catedrático de Farmacia y Toxicología.

Por otra parte se sabe positivamente que existen grandes diferencias en la susceptibilidad de varias "enzimas SH" a los compuestos arsenicales. Así, por ejemplo, el gas de guerra Lewisita, Cl.CH—CH.AsCl es altamente tóxico para la mayoría de ellas; las drogas arsenicales trivalentes son menos tóxicas y los arsenitos lo son aún menos, pero aumentando su concentración, hemos visto en nuestros experimentos que llegan hasta producir un efecto tóxico irreversible, posiblemente acompañado de desnaturalización de las proteínas.

Pese a la abundante bibliografía existente, tanto sobre la bioquímica como sobre el uso clínico del 2:3 dimercaptopropanol en intoxicaciones arsenicales o por algunos metales pesados, hay pocas referencias sobre el comportamiento de este antídoto en órganos aislados e intoxicados.

En el presente trabajo hemos buscado, pues, establecer si en órganos aislados, como por ejemplo segmentos intestinales, se registraba la misma acción específica observada en los animales intactos.

MÉTODOS

Se utilizaron segmentos de ileum de cobayo o duodeno de conejo, obtenidos enseguida de sacrificados los animales. Se suspendieron en líquido de Tyrode oxigenado y a temperatura de 36°C y se conectaron a una palanca de inscripción frontal.

Una vez normalizados los órganos, se determinó su grado de actividad funcional mediante agregados de cloruro de metacolina, pilocarpina o histamina, hasta lograr que concentraciones iguales de estas drogas produjesen contracciones comparables.

Luego de repetidos lavados de la preparación, tratamos el órgano con una solución de arsenito de sodio al 2p. 100 (pH 8.0) de modo de lograr concentraciones finales comprendidas, según los experimentos, entre 1:4.000 y 1:160.000.

El contacto con el arsenito se mantuvo hasta que la adición de cloruro de metacolina, pilocarpina o histamina a la concentración previamente estudiada, sólo produjo una contracción apenas visible o una respuesta completamente negativa.

Llegado a este extremo, se lavó a fondo el órgano con Tyrode y se agregó la solución de B.A.L. (Boots Pure Drug Co. Ltd.), conteniendo 0.05 gr. de Dimercaprol por ml. de aceite de maní y 10 por 100 en volumen de bencil benzoato.

Teniendo en cuenta la insolubilidad del excipiente en medio acuoso, se agitó previamente la cantidad correspondiente de

Solución oleosa de B.A.L. en 2 ml. de Tyrode que se mezclaron con el contenido en el baño, teniendo la precaución de no variar el volumen original de éste.

RESULTADOS

Concentraciones de arsenito de sodio en el baño, mayores de 1:4000, produjeron un intenso efecto tóxico, el cual, una vez alcanzado, no pudo ser eliminado por el B.A.L..

En la mayoría de los experimentos se utilizaron concentraciones de arsenito comprendidas entre 1:20.000 y 1:10.000 con las cuales fué posible poner en evidencia la acción antagónica del B.A.L..

Sin embargo, es de hacer notar que concentraciones menores, del orden del 1:40.000 y 1:50.000, fueron capaces de reducir en un elevado porcentaje la actividad del órgano.

En unos pocos experimentos, concentraciones del 1:100.000 y 1:160.000, demostraron carecer de acción nociva sobre el intestino, aunque no descartamos que pudieran tenerla si el contacto con la preparación hubiera sido mayor.

Con respecto a este factor, en esta serie de experimentos no nos propusimos determinar los tiempos máximos de contacto para cada concentración dentro de los cuales aún es posible demostrar la interacción As-B.A.L..

Sin embargo, en un número limitado de experimentos fué observado que el agregado de B.A.L. originó un claro restablecimiento en segmentos intestinales que durante períodos de 90 minutos habían cesado toda actividad aparente.

En estos ensayos procedimos a agregar el antídoto cuando la preparación había cesado de presentar signos de actividad espontánea y de respuesta a drogas estimulantes de su musculatura. Generalmente este extremo se alcanza, con concentraciones de arsenito de 1:10.000-1:20.000, en unos 15 a 20 minutos.

El agregado de B.A.L. al líquido que baña los segmentos intestinales tratados en la forma antedicha produce, en la mayoría de los casos, un marcado restablecimiento de la actividad.

Generalmente, ésta se reinicia casi de inmediato observándose un fuerte y prolongado aumento de la amplitud de las contracciones y del tono. (gráfs. 1 y 2).

En muchos experimentos, la respuesta inicial tuvo un carácter particularmente intenso, caracterizándose por una poderosa contracción, sin abolición de la actividad pendular, la que asumió un carácter irregular.

El B.A.L., "per se", a las concentraciones empleadas en nuestros ensayos, carece de acción aparente sobre la musculatura del órgano antes de la aplicación del arsenito, lo que excluye un efecto de esta sustancia sobre la respuesta obtenida posteriormente.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

El efecto más destacado del agregado de B.A.L. a una preparación intestinal aislada y fuertemente intoxicada por arsenito, consistió en su rápido restablecimiento, iniciado casi siempre por una poderosa contracción de duración relativamente prolongada. (Gráfs. 1 y 2).

El hecho de que tanto el arsenito como el B.A.L. carecen aisladamente de acción estimulante sobre la musculatura intestinal, induce a pensar en la formación de una nueva sustancia en el interior de las células, la cual podría ser un producto intermedio de una reacción química entre el tóxico y el antídoto.

Estos resultados guardan gran analogía con los experimentos de Koppányi y Sperling (6), según los cuales, cobayos inyectados sucesivamente con arsenito y B.A.L., desarrollaban un síndrome caracterizado por excitación central y estimulación del sistema nervioso parasimpático.

Esta última se manifiesta por miosis, lacrimación, sudoración, salivación, bradicardia y ocasionalmente micciones y defecación.

Nosotros creemos que los resultados obtenidos en el intestino aislado son, pues, del mismo orden de los descriptos por los autores citados, no debiendo descartarse tampoco la posibilidad, como bien lo sugieren dichos investigadores, de que la administración combinada de Arsenito y B.A.L. produzca una movilización de neurohormonas con efecto estimulante del sistema parasimpático.

Pese a que el intestino es un medio complejo, que de ninguna manera se presta para estudios de enzimas aisladas, nos ha permitido, no obstante, poner en evidencia no sólo la importancia de sus enzimas SH, sino también la abolición por intermedio del B.A.L. del efecto del inhibidor arsenical.

Esto es lógico si se tiene en cuenta que la actividad fisiológica de los órganos depende estrechamente, aparte de otros factores, de la presencia de complejos mecanismos enzimáticos, capaces de catalizar reacciones metabólicas dentro de las células.

Los resultados obtenidos nos indican la posibilidad de estudiar los efectos de ciertos antídotos, valiéndonos de reactivos de

alta organización biológica, tales como órganos de mamíferos aislados.

Gracias a esta técnica, el operador está en condiciones de precisar y regular el papel que desempeñan unos factores con exclusión de otros, lo que a nuestro juicio, constituye un recurso importante en Toxicología experimental.

RESUMEN

Segmentos aislados de ileum de cobayo y duodeno de conejo, previamente intoxicados por arsenito de sodio, recuperaron su actividad al ser tratados por 2:3-dimercaptopropanol (B.A.L.).

El antídoto se manifestó eficaz aún en preparaciones que permanecieron en contacto con el arsenical hasta por lo menos 90 minutos después de haber cesado toda respuesta motora.

El restablecimiento del ritmo pendular que produce el B.A.L. es precedido por una poderosa contracción, lo que induce a pensar que su interacción con el arsenito, generaría en el interior de las células una sustancia estimulante de la musculatura.

SUMMARY

Isolated segments of guinea-pig ileum and rabbit duodenum, previously poisoned with sodium arsenite, recovered their activity when treated with 2:3 - dimercaptopropanol (B.A.L.).

The antidote was effective even in preparations which had been in contact with the arsenical for at least 90 minutes after all motor response had ceased.

The reappearance of the pendular rhythm under the action of the B.A.L. is preceded by a powerful contraction, which would suggest that its interaction with the arsenite produces a substance within the cells which stimulates the muscle fibers.

RESUME

Des segments isolés d'iléon de cobaye et de duodénum de lapin préalablement intoxiqués par l'arsénite de sodium ont récupéré leur activité après traitement par 2:3 - dimercapto propanol (B.A.L.).

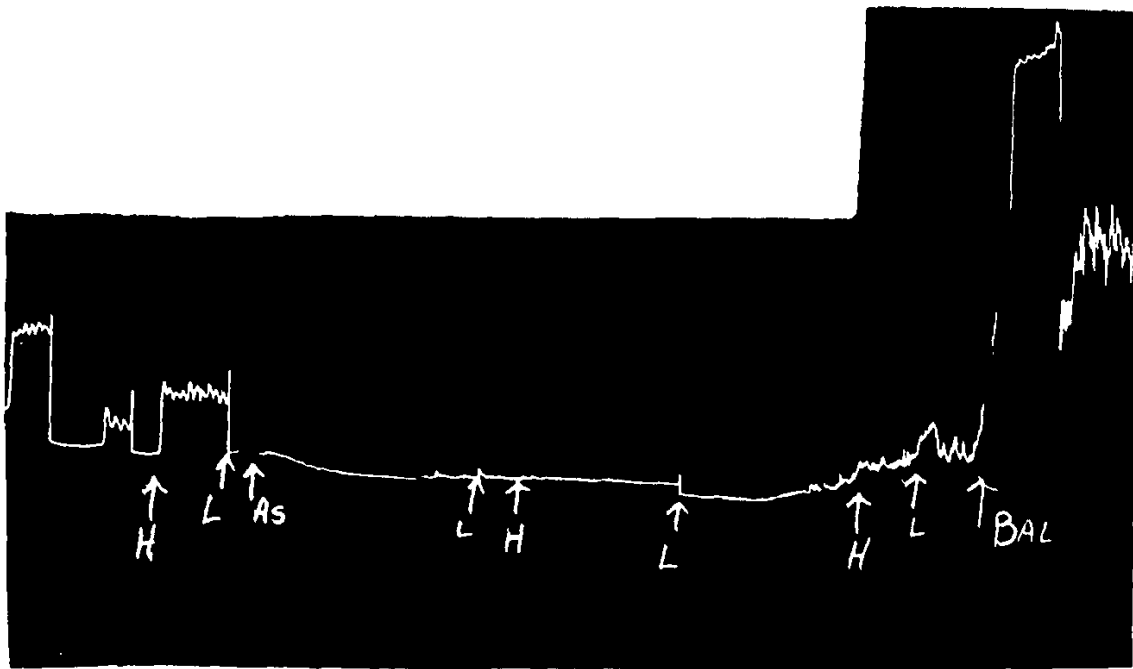
L'antidote s'est révélé efficace même dans des préparations qui étaient restées en contact avec les sels arsénicaux au moins vingt minutes après la disparation de toute réponse motrice.

REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Le rétablissement du rythme pendulaire produit par le B.A.L. est précédé d'une forte contraction ce qui fait supposer que son intervention avec l'arsénite produirait à l'intérieur des cellules une substance stimulante de la musculature.

BIBLIOGRAFIA

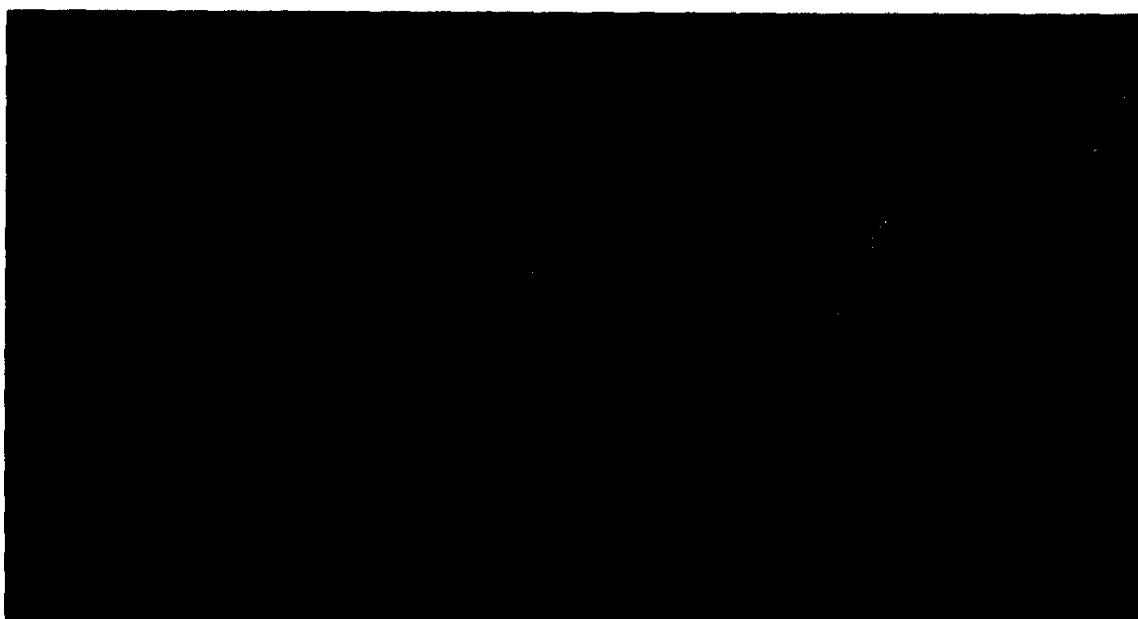
- 1) PETER, SINCLAIR y THOMPSON. — *Biochem. J.*, 40, 516, 1946
- 2) STOCKEN y THOMPSON. — *Biochem. J.*, 40, 529, 1946
- 3) PETER, STOCKEN y THOMPSON. — *Nature*, 156, 616, 1945.
- 4) LONGCOPE, LUETSCHER, WINTROBE y JAGER. — *J. Clin. Invest.*, 25, 534, 1946.
- 5) KING y STRANGWAYS. — *Ann. Trop. Med.*, 36, 47, 1942.
- 6) KOPPANYI y SPERLING. — *J. Phar. and Exp. Ther.*, Vol. 89, Nº 4, 1947.



ACCION DEL B.A.L. SOBRE EL ILEO AISLADO DE COBAYO PREVIAMENTE INTOXICADO POR ARSENITO DE SODIO

Leyenda explicativa:

H. Histamina 1:40.000.000; L. Lavados; As. Arsenito de sodio 1:10.000;
L. Lavados; H. Histamina 1:40.000.000; L. Lavados; H. Histamina
1:40.000.000; L. Lavados; BAL. B.A.L. 1:150 solución oleosa al 5%.



ACCION DEL B.A.L. SOBRE EL ILEO AISLADO DE COBAYO
PREVIAMENTE INTOXICADO POR ARSENITO DE SODIO

Leyenda explicativa:

1. Metacolina 1:10.000.000; L. Lavado; 2. Arsenito de sodio 1:20 000;
3. Lavado ligero y Metacolina como en (1); L. Lavado tres veces;
4. B.A.L. 1:150 solución oleosa al 5%. Tiempo: 30 segundos.