

ANALES DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

VOL. XXVII - CURSO 1953-54

CUADERNO II - MEDICINA

CÁTEDRA DE MEDICINA LEGAL Y TOXICOLOGÍA

Profesor: Dr. Leopoldo López Gómez

ADRIÁN SOLER CALVO

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO EN
LAS INTOXICACIONES ARSENICALES
AGUDAS TRATADAS CON LOS
ANTÍDOTOS MODERNOS



SECRETARIADO DE PUBLICACIONES
INTERCAMBIO CIENTÍFICO Y EXTENSIÓN UNIVERSITARIA
(UNIVERSIDAD DE VALENCIA)

INTRODUCCIÓN

Son tan numerosos los problemas planteados en cualquier campo de la Medicina que su estudio e investigación ofrece perspectivas ilimitadas. Concretamente, en el ámbito de la Medicina Legal repercuten todos los avances y conquistas de las demás ramas de las ciencias médicas, ofreciendo al investigador nuevos problemas, cuya aclaración es imprescindible para la resolución de las cuestiones que el Derecho plantea a la Medicina Legal.

Una de estas recientes conquistas ha sido la introducción en el arsenal terapéutico de modernos antídotos, destinados a combatir los efectos tóxicos de las sustancias metálicas y metaloideas y, muy especialmente, del arsénico. Éste ha sido uno de los tóxicos de más extendido uso en la antigüedad. En un momento de la evolución científica pareció que había sufrido un golpe de gracia, al descubrir el químico inglés James Marsh (1836) una técnica, sencilla y de gran sensibilidad para descubrirlo en las vísceras. Pero no ha sido así; en la actualidad sigue dando lugar a frecuentísimas intoxicaciones.

Los antídotos azufrados, de síntesis, han disminuído los peligros de esta intoxicación; pero movilizándolo y facilitando la eliminación del arsénico han hecho surgir dificultades analíticas e interpretativas en la investigación toxicológica del arsénico; al servicio de la administración de la Justicia.

Nuestro trabajo se ha dirigido a este problema, abordándolo por la vía experimental, obteniendo conclusiones que nos hemos esforzado en hacer aplicables a la clínica humana.

ADRIÁN SOLER CALVO

Queremos expresar nuestro público agradecimiento al Prof. Dr. don Leopoldo López Gómez, Catedrático de Medicina Legal de esta Universidad, que nos sugirió este tema como objeto de nuestra Tesis Doctoral, y que, en todo momento, nos orientó y facilitó la labor, tanto con sus consejos, como poniendo a nuestra disposición su ingente información bibliográfica, sin lo cual no habiéramos podido llevarla a término.

Nuestro reconocimiento, igualmente sincero, al Profesor adjunto de la mencionada cátedra, Dr. don Juan Antonio Gisbert Calabuig, que nos facilitó, igualmente, la labor y en colaboración con el cual pudimos desarrollar una nueva técnica para la dosificación de pequeñas cantidades de arsénico, con la que hemos llevado a cabo todas las determinaciones de que consta este trabajo.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y ETIOLOGIA DE LA INTOXICACIÓN ARSENICAL

La historia de los venenos arranca de los primeros tiempos de la humanidad, y puede asegurarse que el envenenamiento como delito es posterior a la intoxicación como accidente, pues es evidente que la reiteración de los casos en que el uso de sustancias dañosas o la mordedura de ciertos animales, originaron víctimas, fue formando experiencia para conocer la toxicidad de tal vegetal, tal animal y tal mineral; siendo indudablemente conocida antes la acción nociva de algunos animales y vegetales que los minerales tóxicos.

Concretándonos al arsénico, encontramos las primeras referencias en Grecia, mencionando HIPÓCRATES el *sandaraco* (sulfuro de arsénico), que es el único metal tóxico que menciona; citación de valor, dado el silencio que sobre los venenos guardan los médicos griegos de su época y anteriores, que debe atribuirse a disposiciones atenienses que prohibían la divulgación de los mismos, como asegura PLATÓN en el libro II de *La República*.

Posteriormente, NICANDRO, en su obra «Alexipharmaca» trata ya de venenos, y lo mismo TEOFRASTO; pero quien deja un estudio más completo de la Toxicología de aquella época es DIOSCÓRIDES (42), quien dio una larga cita de tóxicos y hace ya un estudio del veneno por antonomasia, del rey de ellos: del arsénico. Decía que éste se halla en la Mysia, en el Helosponto, bajo la forma de oropimente (*sandaraco*), del cual se extraía el ácido arsénico por sublimación; conocía, asimismo, sus propiedades tóxicas.

En Roma fueron muy frecuentes las muertes por tóxicos, tanto de origen criminal como suicida. Aquí hallamos también la primera envenenadora profesional, Locusta. En las ruinas de Pompeya se han hallado sortijas y anillos conteniendo aún el veneno, que en la mayor parte de los casos era el arsénico, bien en forma de anhídrido arsenioso o de sulfuro de arsénico. Los romanos no sólo conocieron los dos sulfuros de arsénico, sino que también obtuvieron, por medio de reactivos o por medio de sublimación, el ácido arsenioso y hasta el arsénico metálico, según refiere OLYMPIODORO.

En esta época, y después de la ocupación de Roma por los bárbaros del norte, si se estudia detenidamente a los que escribieron sobre los tóxicos, como PLINIO, AECIO, PABLO DE EGINA (siglo VII), no se aprecia ninguna novedad respecto a las sustancias que tratan y a su manera de actuar, y hasta respecto a su tratamiento, que no hubiese hecho DIOSCÓRIDES.

En la Edad Media el empleo del arsénico era muy frecuente, y se achacaron a él numerosas muertes, muchas de las cuales, a la luz de la medicina actual, se pueden considerar originadas por otras enfermedades. Hay en este período intentos curiosos de asesinatos utilizando el arsénico, como el planeado por el rey Carlos el Malo, de Navarra, quien sirviéndose de Wondreton intentó asesinar al rey Carlos VI de Francia y a otros altos personajes de su corte.

En esta época tratan sobre venenos, sobre la farmacodinamia de ellos y dan consejos sobre el tratamiento de las intoxicaciones autores árabes como MAIMÓNIDES, AVICENA, o bien cristianos, como ARNALDO DE VILLANUEVA.

En la Edad Moderna el arsénico era perfectamente conocido y PARACELSO decía que sobrepasaba en energía a todos los venenos conocidos. LIBAVIUS describía las propiedades del arsénico blanco, que se empleaba mezclado con la harina y la leche como raticida. A partir de esta época son ya muy numerosas las obras que tratan sobre el arsénico y el resto de los venenos.

Con el Renacimiento toman los envenenamientos caracteres de epidemia debido a la relajación de las costumbres, haciendo que la siguiente frase de CATÓN recobre valor y no pueda considerarse como muy exagerada: «No hay adúltera que no sea envenenadora.» El veneno predilecto de la Italia renacentista fue el arsénico, y no queremos pasar esta ocasión sin

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

elevant nuestra voz contra la injusticia cometida contra la Iglesia y contra España al acusar y acumular contra la familia española de los Borja toda clase de delitos, siendo uno de ellos el cobarde crimen de envenenamiento. Ahora bien, toda la leyenda de los envenenamientos atribuidos al Papa Alejandro VI se basan en un cronicón de memorias secretas escritas por un tal Buchardi, maestro de ceremonias de la Corte Pontificia de Alejandro Borja, que fue expulsado de ella en 1497, por ladrón y falsario. Pues bien, de este punto de partida, como dice VOLLET en el tomo segundo de la *Grande Enciclopedia*, «la Historia ha aceptado estas imputaciones no sólo entre protestantes y librepensadores, sino también entre católicos, los que decían que su existencia probaba la indestructibilidad de la Santa Sede, que no pudo perecer siendo gobernada por un tirano como éste».

Ya hemos dicho cuál es el arranque de la leyenda, leyenda que han divulgado diversos autores, como VÍCTOR HUGO, ALEJANDRO DUMAS, siendo sus descabelladas e imaginarias descripciones utilizadas como fuentes de bibliografía a distintos autores, entre ellos el español JULIO-CÉSAR CERDEIRAS (22), que cita párrafos enteros de estos literatos.

La verdad histórica se va restableciendo y ha sido hecha por investigadores extraños como ROSCOE, OLLIVIER y CHANTREL; en España han sido autores de distintas ideologías los que lo han hecho, como BLASCO IBÁÑEZ, ROQUE CHABÁS y ELÍAS OLMOS CANALDA. También es curioso señalar cómo un autor tan escéptico como VOLTAIRE ridiculiza la idea de que Alejandro VI muriese envenenado por ingerir equivocadamente la ponzoña que tenía preparada para el cardenal CORNETO, cuyos bienes deseaba heredar. Lo cierto es, que desde ROSCOE no ha cesado la rehabilitación, que, según VOLLET, «han probado que debería atenuarse no poco las acusaciones (contra Alejandro VI) y desmentirse terminantemente la de envenenamiento e incesto».

En esta época, en Italia, el delito de envenenamiento era muy frecuente, siendo famoso el veneno preparado por la dama napolitana Toffana, que se denominaba «Acqua Toffana», «Acquetta o Acqua di Napoli», y, según BUZZO (18), por los síntomas que se apreciaban en sus víctimas, hace pensar que fuese una mezcla de arsénico y cantáridas; según THOINOT (158) era una solución de arsénico en agua de cimbaria.

También se hizo famosa la «Acquetta di Perugia» que se conseguía espolvoreando vísceras de cerdo con arsénico y dejándolas que entrasen

en putrefacción, es decir, que la acción tóxica del arsénico se acentuaba por las ptomaínas.

Un poco posterior a estas fechas se ponen de moda en Francia los envenenamientos, siendo el veneno más frecuentemente utilizado el arsénico, aunque también se empleó mucho el bicloruro de mercurio. Fue famosa por sus crímenes la marquesa de Brinvilliers, que utilizaba para el logro de sus fines el arsénico, al que denominaba polvos de sucesión. También gozó el triste privilegio de fama semejante, la envenenadora profesional, la Voisin, que tenía por clientes de su mercancía a gente elevada de la nobleza de la corte de Luis XIV; tanto temor se adquirió por la frecuencia de los envenenamientos que se tuvo que formar un tribunal especial para perseguir este delito que fue denominado «Cámara ardiente» o «Corte de los Venenos», teniendo su actuación lugar de 1679 a 1682.

A pesar de todas las disposiciones los envenenamientos continuaron aunque no fuesen tan numerosos, y en 1769 se creó otra vez una «Corte de Venenos» para perseguir especialmente a los envenenadores, y hasta en colonias francesas, como en la Martinica, en 1886, tuvo que crearse una «Cámara Ardiente» para castigo de los culpables.

En el año 1836 el químico inglés JAMES MARSH descubre el aparato de su nombre y la técnica para hallar el arsénico, no sólo cuando la muerte es reciente sino aun cuando el cadáver lleve largo tiempo enterrado; parecía que por este motivo iba a desaparecer su empleo como tóxico para hechos criminales y eso no ha ocurrido. Pocos años después de su descubrimiento (1840) se veía en Francia la causa contra madame Lafarge; y ORFILA, encargado de hacer la peritación, decía que el arsénico por él hallado en el cuerpo de Mr. Lafarge «no procedía ni de los reactivos, ni de la tierra de los cementerios, ni de esa porción arsenical contenida naturalmente en el cuerpo del hombre». Se ha reprochado a ORFILA el fundar la acusación sobre la cantidad tan exigua de arsénico que halló, medio miligramo; ahora bien, BALTHAZARD, en su obra *Orfila et l'affaire Lajarge* demuestra que si el gran toxicólogo halló esa cantidad era porque había mucho más, justificando su exigua cantidad la imperfección de los métodos empleados entonces y la poca cantidad de vísceras en que se investigó.

En el proceso de madame Lacoste, los técnicos DEVERGIE y FLANDIN, hallaron arsénico en cantidad algo mayor, pero dijeron que la cantidad

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

de arsénico encontrada no podía afirmarse que hubiese sido introducida como veneno, porque podría provenir directamente de la existencia de arsénico normal.

Fueron también famosos, hacia esta época, las causas de Elena Jegado, que administró arsénico a 34 personas, falleciendo 26 de ellas, y la de Van der Lynden, que envenenó con el mismo tóxico a 102 personas, de las cuales, 27 murieron, y 47 sufrieron una grave intoxicación.

Como resumen de la época moderna vamos a reseñar unas cifras que indican claramente que el arsénico (como tóxico de empleo criminal) aún hay que contar con él, a pesar de su fácil y segura identificación.

Según BENOÎT (7), en Francia, en el intervalo comprendido entre 1835 y 1885, de 1.759 casos de envenenamiento en los que la naturaleza del tóxico se pudo determinar, 836 de ellos fueron originados por el arsénico, siendo el período que más se usó, 169 casos, en el quinquenio 1845 a 1850.

Según BALTHAZARD (4), entre los años 1885 a 1919 se dan únicamente una o dos intoxicaciones por arsénico anualmente, pero el número total de envenenamientos ha seguido la misma disminución, por lo que el arsénico se seguía utilizando en la mitad de los casos.

Según LEWIN (82), en Inglaterra, de 1838 a 1839 hubieron 460 casos de envenenamiento, de los cuales, 184 eran imputables al arsénico, mientras que en 1892 el número fue de 808, de los cuales era el arsénico el tóxico utilizado en 21 de ellos.

La estadística publicada por LUDWIG (87) en Viena, en 1910, y que se refiere a un período de 30 años, comprueba 388 casos de intoxicaciones, habiendo entre ellos 108 por el arsénico.

Según BALTHAZARD, el arsénico se sigue usando en el 50 % de las intoxicaciones criminales; esto puede causar sorpresa si se piensa que el arsénico es el tóxico de más fácil hallazgo en las vísceras, y esto después de transcurridos años de la muerte, pero se pueden invocar varias causas que expliquen su actual uso criminal, que son: Su fácil adquisición en gran cantidad, pues distintos compuestos arsenicales tóxicos son de uso industrial frecuente, además, que algunos se emplean tanto en medicina como en veterinaria; otro motivo de su empleo es el escaso sabor de los preparados arsenicales, sobre todo del ácido arsenioso, por lo que son de fácil administración; también influye en su frecuente utilización el que los accidentes inmediatos de la intoxicación aguda consisten, sobre

todo, en vómitos y diarreas albinas y como estos síntomas se presentan en numerosas afecciones, el médico no hace el diagnóstico correcto; también es digno de tenerse en cuenta la ignorancia de los envenenadores sobre la facilidad del hallazgo del arsénico en las vísceras, pues, según BALTHAZARD, el 50 % de estos criminales son analfabetos.

Vemos, como resultado de este breve repaso a la historia de la intoxicación arsenical debida al crimen, que ésta no ocupa en Toxicología el capítulo de los recuerdos históricos, pues se sigue envenenando con él y seguramente en un número mayor del que suponemos, pues muchas víctimas de este metaloide deben ser enterradas con otro diagnóstico; pero es que además de la intoxicación arsenical criminal tenemos la accidental y la suicida.

* * *

Las intoxicaciones arsenicales *accidentales* son numerosas; unas, de origen alimenticio; otras, industrial, medicinal, por equivocación, etc.

Entre las intoxicaciones *alimenticias* debidas al contenido en arsénico de dichas sustancias, tenemos: La contaminación de las aguas, tanto telúricas como de pozos, por las aguas residuales de fábricas que manejan o elaboran productos arsenicales, siendo curioso el caso que refirió BRACONNOT (11) en 1838: Una familia sufrió accidentes tóxicos por estar contaminada el agua por las aguas residuales de una fábrica que producía papeles pintados con colores arsenicales. Un caso semejante fue descrito, en 1866, por CHEVALLIER (29): Una fábrica de fucsina había emponzoñado, en una extensión de 200 metros, todos los pozos que se alimentaban de aguas telúricas; algunos de los casos de envenenamiento fueron mortales.

Hay casos de intoxicaciones debidas a la ingestión de cerveza que contenía arsénico, siendo famosa la de Manchester, que ocurrió en el año 1900, y fue originada porque los fabricantes de cerveza, con el fin de no disminuir sus ganancias, sacrificaban residuos amiláceos con ácido sulfúrico; al principio éste era puro, pero después usaron sulfúrico mucho más económico que contenía arsénico. La cerveza barata que expedían presentaba de 0'00013 a 0'02 gramos de ácido arsenioso por litro; de este modo los que eran poco bebedores absorbían 28 miligramos de ácido arsenioso por día; los bebedores moderados, 56 miligramos, y los incontinentes,

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

80 miligramos. La estadística oficial fue de 4.182 casos de intoxicación; el número de muertos fue superior a 300 (10).

Otro líquido que ha originado también intoxicaciones colectivas ha sido el vino, siendo famosa la ocurrida en Hyeres, en 1888, en que, por error, se adicionó a este líquido, en lugar de yeso, ácido arsenioso, y las muestras de dicho mosto examinadas por SAMBUC (136) contenían de uno a dieciséis centigramos de arsénico por litro, ocasionando unas 400 intoxicaciones y varias muertes.

Distintos autores han señalado el peligro que representa la aspersión de las cepas y las uvas con sales arsenicales, especialmente con arseniato de plomo, maniobra practicada para combatir las enfermedades parasitarias de la vid.

Los lactantes también se pueden intoxicar con el arsénico que se elimine por la leche de la madre, según demostraron BROUARDEL y POUCHET (15).

Un alimento que ha dado origen a intoxicaciones colectivas es el pan, siendo famosa la descrita por SEISSER (141), quien, en 1869, refirió la observación de 373 casos debidos a la adición de ácido arsenioso a la harina.

TAYLOR (156) tuvo la ocasión de ver 340 escolares que habían comido pan elaborado con harina mezclada con arsenito sódico; cada uno de ellos había ingerido alrededor de siete centigramos del tóxico; la mayor parte de los niños enfermaron, pero no hubo muertes ni parálisis. BROUARDEL (14) pudo estudiar una intoxicación colectiva por motivo criminal en Saint-Denis, siendo el número de intoxicados superior a 270; el arsénico contenido en 100 gramos de pan variaba de 0'025 a 0'028 gramos; no habiendo apreciado ningún caso mortal.

Además de la adición de arsénico a la harina, se pueden dar intoxicaciones por el pan, cuando éste ha sido cocido en hornos calentados con maderas pintadas con colorantes arsenicales.

SIDNEY SMITH (157) señala que en 1925 se apreció en varias muestras de manzanas de América su contaminación con arsénico debido al *spray* usado para combatir los parásitos; un cierto número de intoxicaciones se presentaron, pero no hubieron defunciones, ni síntomas graves. Se halló que la cantidad de arsénico llegaba hasta cinco gránulos por libra de manzanas, estando dicho arsénico confinado prácticamente a la piel. También señala que con los cuidados corrientes, el peligro del *spray* de los frutales con arseniato de plomo es infinitesimal.

Las intoxicaciones *profesionales* se han dado en los obreros que manejan los minerales arseníferos, en los que fabrican el verde de Schweinfurth y el verde de Scheele, pero especialmente en los fabricantes de flores artificiales y en los pintores de papeles, que manejan los citados colores; lo que se observa en estos obreros son erupciones cutáneas producidas por contacto directo del arsénico, localizándose estas dermatitis en cara, manos y en órganos genitales; estas intoxicaciones carecen de interés médico-legal. No ocurre lo mismo con las intoxicaciones originadas por la arsenamina, las cuales se pueden incluir, en su mayor parte, entre las profesionales. Desde 1815, en que este gas originó la muerte de GEHLEN, ha producido intoxicaciones mortales en otros investigadores, como SCHLINDER, BRITTON, BIETANI, VON ARTEN, etc.

En algunas industrias también puede producirse intoxicaciones por este gas, siendo característico el que varias personas se vean atacadas al mismo tiempo, como ocurre en las intoxicaciones gaseosas. Estos accidentes pueden originarse en la fabricación del ácido arsenioso, pues transcurrido cierto tiempo, el hierro de las calderas en cada destilación se combina con el arsénico metálico, concluyendo por perforarse, cayendo ácido arsenioso sobre los carbones incandescentes y originándose arsenamina que se expande por el taller, causando intoxicaciones múltiples. También cuando se fabrica hidrógeno para rellenar los aerostatos, como el ácido sulfúrico y el zinc utilizados son impuros se han dado casos de intoxicaciones por arsenamina.

Se han citado numerosos casos de intoxicación arsenical con accidentes subagudos o crónicos debidos a la contaminación de la atmósfera, por producciones arsenicales sólidas o gaseosas que en ciertas condiciones emanan de los muebles, pinturas, papeles y tejidos que decoran las habitaciones cuando en los tintes utilizados entren en su composición los colores arsenicales, o bien, cuando la presencia de arsénico en ellos se debe a impurezas, o bien, se ha empleado arsenitos o sulfoarseniatos en los mordientes.

La causa principal de este tipo de intoxicación se halla en los papeles utilizados para empapelar las habitaciones y que usaban los colores verdes, amarillos y rojos de las sales arsenicales; por este motivo las legislaciones han prohibido su empleo para evitar los graves perjuicios que ocasiona. En sustitución de estos compuestos arsenicales se utilizan derivados de anilina y alquitrán; pero en la preparación de estos colores el ácido ar-

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

senioso entra en su composición, continuando, por consiguiente, la existencia de las impurezas arsenicales. También puede existir arsénico en las paredes empapeladas por adicionar ácido arsenioso al engrudo para evitar su fermentación y la existencia de parásitos.

Ha sido muy discutida la forma de producirse esta intoxicación; primero se atribuyó a la inhalación del polvo arsenical de las paredes; después, SOMEN-SCHEIM (145), en 1869, pensó que podría deberse al desprendimiento de gases de las paredes. LONGET (85) había comprobado repetidas veces en habitaciones húmedas pintadas con verdes arsenicales, un olor particular aliáceo y emitió la idea que bajo la influencia de la descomposición de la materia orgánica del engrudo y por la acción de la humedad debía formarse un arseniuro de hidrógeno especial que podía originar accidentes.

CHEVALLIER, GAMELIN y BASEDOW (30) opinaban que la humedad y la descomposición de la materia orgánica eran necesarias en la producción de la intoxicación y se apoyaban en que papeles arsenicales, que no habían provocado ningún accidente, lo originaban cuando eran recubiertos por un papel no arsenical, pues la presencia de la materia orgánica y la humedad originarían emanaciones gaseosas tóxicas.

GOSSIO (58) demostró que algunos hongos, especialmente el *mucor mucedo* y el *penicillium brevicaulis*, pueden desarrollarse en medios de cultivo que contienen arsénico y dar lugar al desprendimiento de gases, constituidos por una dietilarsina. La toxicidad de ésta la comprobó GOSSIO con lauchas que intoxicó en una atmósfera de gases aliáceos, muriendo al poco tiempo; pero HAUSSMAN (62), en 1906, no pudo lograr este resultado. Lo mismo le ocurrió a JUSTO (73), quien afirmó que las arsinas no son tóxicas y los accidentes provocados por los tintes arsenicales deben explicarse por la absorción de diminutas partículas que se hayan desprendido de ellos, o bien, a la presencia de cierta cantidad de hidrógeno arsenical.

Otra causa de intoxicación accidental, y muy importante, es la *medicamentosa*, que resulta del empleo, tan repartido, del arsénico en terapéutica. Este tipo de intoxicación puede originarse por su aplicación, tanto externa como al interior. Veamos la primera modalidad: El ácido arsenioso tiene escaso poder irritante, incluso sobre las mucosas o heridas, pero provoca la muerte de las células con lentitud, por un contacto prolongado. Esto se debe a lesiones capilares que originan congestión, éxtasis, trombosis y de este modo isquemia local y necrosis. Esta actividad

citológica la ejerce en mayor grado sobre las células patológicas, de tal modo que el tejido neoplásico puede ser desvitalizado sin lesionar el tejido normal circundante; por esto LANELONGUE (80) lo denominó cáustico inteligente. Debido a esta propiedad, los polvos y pastas arsenicales han sido largo tiempo utilizados en terapéutica, siendo el ácido arsenioso el ingrediente principal de la famosa pomada de Fray Cosme. Ahora bien, empleada por cirujanos expertos ha dado lugar a cuadros de intoxicación mortal, por lo que se ha abandonado su práctica, que continúan utilizando charlatanes en cuyas manos causa aún numerosas víctimas.

Las lociones arsenicales han sido usadas como antiparasitarias, tanto en la acariosis como en la pediculosis, habiéndose descrito numerosas intoxicaciones mortales en los tratados clásicos de toxicología.

Un caso interesante es el referido por TAYLOR (156): En 1878, unos comerciantes desaprensivos adulteraban el almidón por medio de sulfato cálcico; uno de ellos, por error, utilizó en lugar del yeso acostumbrado polvo de arsénico; se espolvoreó con él a 28 recién nacidos, muriendo doce o trece.

Ordinariamente la intoxicación arsenical por aplicación externa es a dosis masiva y, por tanto, de evolución aguda. Esta vía se ha utilizado en curiosos y raros casos de intoxicación criminal, siendo interesante el siguiente: La camisa que tenía que utilizar la víctima, después de lavada se sumergía en una solución muy concentrada de ácido arsenioso; quedaba así lista para su uso, sin despertar ninguna sospecha. Al usar esa prenda se producía escaras, sobre todo en los genitales del portador, que los médicos de la época diagnosticaban como sífilis, y el envenenador, conseguida la impunidad, acababa su obra con diversas drogas (108).

En cuanto a la intoxicación debida a la administración al interior de fármacos arsenicales, hemos de tener presente en primer lugar los compuestos inorgánicos; siendo de éstos el más frecuentemente empleado el arsenito potásico en el Licor de Fowler, utilizándose también el arseniato sódico en el licor de Pearson y el ácido arsenioso dosado al miligramo, en los gránulos de Dioscórides, y este mismo ácido en solución al uno por mil en el licor de Boudin.

La intoxicación con estos preparados pueden ser: por confusión del enfermo que en fase delirante se tome todo el medicamento de una sola vez; por ignorancia o equivocación del médico que administró una dosis muy alta y sostenida excesivamente, o bien, por error del farmacéutico

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

al despachar la receta. Señala BUZZO (18) una causa a tener en cuenta en este tipo de intoxicación por error de dosis, y es la siguiente: Los frascos goteros calibrados deben dar 20 gotas por centímetro cúbico de agua destilada; examinó los frascos goteros de su laboratorio y halló alguno que con once gotas daban el centímetro cúbico, habiendo observado un sujeto tratado con Licor de Fowler que presentó un cuadro de intoxicación arsenical por sobredosis debida al frasco cuentagotas.

Los compuestos orgánicos de arsénico son muy usados en lo que va de siglo. El arsénico, tanto trivalente como pentavalente, puede introducirse fácilmente en gran número de moléculas orgánicas. En este estado no ionizado no produce los efectos inmediatos del arsénico ordinario; pero en el transcurso de las oxidaciones, reducciones y otras modificaciones de la molécula orgánica en el interior del organismo, se produce de una manera gradual cierta cantidad de arsénico ionizado que actúa como tal, de forma moderada y en fase tardía, respecto a su aplicación. La toxicidad de los compuestos del tipo de la arsfenamina, más que al arsénico se puede atribuir al grupo benzólico o a fenómenos de choque anafiláctico, dada la tendencia que tienen a dar origen a fenómenos de gelificación coloidal al ser inyectados por vía intravenosa, pudiendo producir reacciones coloidoclásicas.

Por otra parte, los arsenobenzoles del comercio están lejos de ser productos definidos; son, sin duda, mezclas bastante complejas en las que pueden existir moléculas de mayor toxicidad que la del arsénico terapéutico.

En cuanto a la *intoxicación suicida* por el arsénico, según BUZZO (18), THOINOT (158) y VIBERT (164), es infrecuente, pero en España, según BLAS (9), el arsénico junto con los alcaloides son los tóxicos preferidos para los envenenamientos suicidas por los varones. De la misma opinión es SOLLMAN (144), que da idéntica explicación para su uso en la intoxicación suicida como para la criminal: su fácil adquisición y la seguridad de su acción.

DISTRIBUCIÓN DEL ARSÉNICO EN EL ORGANISMO

Son clásicas las cifras dadas por LUDWIG (88) referentes al hallazgo de arsénico en las vísceras del cadáver de un individuo que haya sucumbido por los efectos de ingestión de arsénico. Según este autor, la cantidad de arsénico en miligramos contenidos en 100 gr. de víscera, serían las siguientes: Cerebro, 0'04 mgr.; músculos, 0'12 mgr.; hígado, 3'38 miligramos; riñones, 5'15 mgr. Obtiene para un mismo peso de vísceras, las siguientes proporciones en su contenido de arsénico: si la cantidad hallada en cerebro es considerada como 1, en músculos, es 3, en hígado, 84, y en riñones, 123.

Tanto en la intoxicación aguda como crónica, halló poco arsénico en cerebro, que encontró en los huesos de perros a los que había hecho ingerir arsénico y la primera ingestión la habían efectuado hacía bastante tiempo.

Obtuvo resultados muy diferentes a estos SCOLOSUBOF (140) en sus investigaciones sobre la distribución de arsénico en perros, conejos, cobayos y ranas. En las intoxicaciones lentas obtuvo las siguientes conclusiones: si el arsénico hallado en los músculos es 1, en hígado es 10'8, en cerebro, 36'5, y en médula, 37'3.

En las intoxicaciones agudas sufridas por perros a los que había administrado arsenito de sodio por vía subcutánea obtuvo resultados análogos, es decir, fuertes anillos de arsénico cuando se trataba de cerebro y médula, débiles si era el hígado. Como consecuencia de estas investigaciones decía que es en el tejido nervioso donde el experto debe atender el hallazgo de arsénico, lo mismo en la intoxicación aguda que en la crónica.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Los resultados obtenidos por CHAPUIS (27) en sus investigaciones son diferentes a éstos, sobre todo en las intoxicaciones lentas, pues halla en el hígado, riñón, orina, menos en los músculos y la sangre y muy poco en la médula. A parecidas conclusiones llega GARNIER (52).

Según OGIER (112), en la intoxicación aguda se encontrará cantidades importantes de arsénico en hígado, pulmones, bazo y sangre; hay, también, en el cerebro, en los huesos, en los músculos, pero lo más notable es la desproporción existente entre el tubo digestivo y sus anexos respecto al resto del organismo. En la intoxicación lenta determinada por la ingestión durante largo tiempo de cantidades de arsénico, incapaces de determinar aisladamente trastornos graves, la distribución del arsénico será muy diferente a la aguda: si la muerte ha ocurrido poco después de la última ingestión, será notable la poca cantidad hallada en el tubo digestivo con respecto a otros órganos: cerebro, músculos, médula, huesos, etcétera, que lo tendrían en cantidad considerable, debido a la retención del arsénico de las reiteradas tomas anteriores.

La distribución en la intoxicación subaguda ocupará un lugar intermedio entre la aguda y la crónica.

Resulta interesante la comparación de la distribución del arsénico en las vísceras, en un caso de intoxicación aguda, y el otro, crónica, estudiados por KOHN-ABREST (112), siendo la cantidad de arsénico referida a miligramos, para la totalidad del órgano por él obtenida, la siguiente:

	Aguda	Crónica
Estómago	0'8	0'0
Intestino	20'0	1'0
Hígado	1'0	1'0
Bazo	0'5	0'1
Riñón	1'0	0'4
Pulmones	0'2	0'1
Corazón y sangre	Indicios	0'0
Cerebro	0'0	5'0

Los resultados en la intoxicación lenta coinciden con los de SCOL-SUROFF.

La fijación en el hígado es muy variable, no coincidiendo siempre con las cifras obtenidas por LUDWIG.

La cantidad de arsénico obtenida en los casos de intoxicación aguda será de centigramos, mientras que en la lenta será de miligramos.

En perros intoxicados con arseniato sódico, LOPES D'ANDRADE (86), halló el arsénico distribuido por las vísceras en el orden decreciente siguiente: Bulbo, cerebelo, cerebro, riñones, hígado, estómago e intestinos.

Son muy interesantes las cifras de arsénico obtenidas por VAN DER RIEB, COPEMAN y KAMERMAN (162) en seis de sus casos y que vamos a exponer:

CUADRO 1.º

Anhídrido arsenioso, en miligramos, por 100 gr. de víscera.

Hígado	Riñón	Estómago
0'9	0'6	0'4
4'8	2'1	30'0
6'0	1'8	1'2
15'0	13'1	225'0
1'3	0'8	0'2
3'3	1'5	1'1

CUADRO 2.º

Anhídrido arsenioso, en miligramos, en el total de vísceras.

Hígado	Riñón	Estómago
30'0	2'6	3'9
77'0	6'5	143'0
65'0	7'1	4'5
120'0	17'5	227'0
13'7	1'3	0'7
27'3	3'2	3'2

Estos autores destacan que la relación entre la concentración en el hígado y el riñón es muy variable, promedio alrededor de dos (véase el cuadro 1.º); mientras que el promedio es alrededor de 10 cuando se relacionan las cantidades totales (cuadro 2.º). Destaca el hecho que la cantidad encontrada en hígado es siempre mayor a la obtenida en riñones.

SIDNEY SMITH (157) dice que el arsénico ingerido después de la absorción se halla en su mayor parte en el hígado; los riñones contendrían proporcionalmente menos, y en los otros órganos, posiblemente, la cantidad hallada estaría en concordancia con el contenido de arsénico sanguíneo.

Este mismo autor transcribe de un trabajo de Willcox la distribución del arsénico en los órganos de las víctimas en ciertos casos vistos ante los Tribunales de Justicia de Inglaterra, que son muy interesantes, apreciándose en todos, que la cantidad hallada en el hígado es superior a la obtenida en los riñones.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Desde SCHIFF y HEFFTER (139) se sabe que en la administración prolongada de arsénico, una cantidad del mismo se deposita en la piel y cabellos; también BERTRAND (8) observó que los tejidos queratínicos son notablemente ricos en arsénico.

SIDNEY SMITH (157) señala, que estudiando la distribución del arsénico en las vísceras y en la queratina de los tejidos, y la relación entre estas cantidades y la hallada en el tubo digestivo, se posee un medio de acertar el probable tiempo o tiempos de administración del arsénico, pues, aunque no exacta, puede darse opinión en la mayoría de los casos. Los cabellos crecen a la velocidad de media pulgada por mes, y el examen del cabello desde la raíz a la punta puede dar alguna indicación del tiempo transcurrido desde que el arsénico fue dado al individuo.

Hasta ahora nos hemos limitado casi exclusivamente a la administración de arsenicales inorgánicos por vía oral; pero dado el extenso empleo terapéutico de los arsenicales orgánicos, vamos a ver cómo se distribuyen.

Según MILLIAN (99), esta distribución del arsénico en el organismo más que la afinidad química, de escasa importancia, es la mecánica circulatoria la que la regula. El hígado, en las autopsias, aparece como el órgano más rico en arsénico; pero se trata de sujetos que han muerto víctimas de una intoxicación aguda debida a la ingestión de arsénico por vía oral. En un caso de JEANSELME (72), la autopsia de una mujer que había sucumbido después de haberle inyectado 0'20 gr., 0'40 gr. y 0'40 gr. de salvarsán, puso de manifiesto que el contenido de arsénico en las vísceras se encontraba en el orden decreciente siguiente: Pulmón, bazo, hígado, cerebro, médula y riñones.

Muy interesantes son los trabajos de JANSO (71) sobre la distribución de los arsenobenzoles después de su inyección intravenosa; sus estudios de preparaciones histológicas, obtenidas por reducción argéntica, le han permitido llegar a la conclusión que existen cuatro tipos de localización que revelan el punto de absorción de los salvarsanes floculados, los cuales son: 1.º, cúmulos granulares en las células del sistema retículo endotelial; 2.º, cúmulos parecidos en los epitelios de Malpighio y en el epitelio de los tubulis uriníferos; 3.º, invasión difusa de las formaciones mesenquimatosas, especialmente del bazo; 4.º, embolias salvarsánicas en los capilares.

Los estudios químicos de KOLLS y YOUMANS (76) en perros, BULMER (17) en conejos y perros, D'HAENENS (40) en conejos, y OSBORNE (117) en conejos, revelan que el salvarsán se localiza preferentemente en aquellos

órganos en los que la absorción mecánica es más extensa: bazo, hígado, pulmones y, en menor grado, los riñones.

Según BULMER (17), tras la inyección intravenosa de cacodilato y salvarsán, la cantidad de arsénico depositado en hígado y bazo es mayor que en pulmón, pero a la hora ya comienza la eliminación por la bilis del arsénico y a los cuatro días su contenido en arsénico es cincuenta veces menor que en el bazo. D'HAENENS (40) halló que la concentración de arsénico en pulmón durante este tiempo es más constante. Muy interesante resultan los trabajos de este último en conejos en los que inyecta por vía intravenosa, diversos compuestos arsenicales, pero siendo siempre la dosis, administrada de cada uno de ellos, la que contiene 60 mgr. de arsénico por kgr. de peso del animal obteniendo los siguientes resultados. Con neoarsfenamina, 15 minutos después de la inyección, el hígado, bazo y pulmones, contienen aproximadamente la décima parte del arsénico inyectado, el bazo y el hígado contienen 2 mgr. de arsénico y los pulmones 1'3 mgr.; el cacodilato muestra una distribución parecida, pero la cantidad de arsénico en hígado que a los cinco minutos de la inyección es de 2'25 mgr. llega a 0'8 mgr. a los cuatro días. En cambio, el arseniato sódico, que no flocula, mostraba una actuación muy diferente: originaba la muerte del animal a las dos o tres horas de inyectado y el hígado contenía 5 mgr. de arsénico, mientras que el bazo contenía 0'18 mgr. y los pulmones retenían de 0'35 a 0'75 mgr.

Tanto en las intoxicaciones agudas o crónicas originadas por los arsenicales orgánicos e inorgánicos, el sistema nervioso central sólo contiene indicios de arsénico, hallando en él menos cantidad tras la intoxicación aguda por arseniato sódico que tras la originada por neoarsfenamina o cacodilato.

Según UNDERHILL y DIMICK (161), el bazo sólo capta los arsenicales orgánicos floculados.

Un problema que se presenta al perito es si la cantidad de arsénico hallada en el cadáver significa que haya sucumbido víctima de su intoxicación, pues no todo el arsénico que obtenga tiene este origen, pues ya ORFILA en 1839 habla de la existencia de arsénico normal en las vísceras humanas; RASPAIL, en el proceso de Madame Lafarge, decía que el descubrimiento de arsénico en el cadáver de su esposo no era una prueba absoluta de intoxicación. Transcurre tiempo sin que apenas se hable de la existencia de arsénico normal hasta que ARMANDO GAUTIER (53-54-55),

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

en una comunicación a la Academia de Ciencias Francesa en 1898 y en estudios practicados en años posteriores, llega a la conclusión de que el arsénico forma parte de los seres vivos y que se localiza en ciertos órganos de origen ectodérmico: cabellos, piel, plumas, pelo, cuernos, timo y glándulas mamarias. Halla las siguientes cantidades de arsénico, en miligramos, por 100 gr. de órgano fresco: Glándula tiroides, 0'75; glándula mamaria, 0'13; cerebro, cantidad variable o nula; timo, cantidad variable; en piel, leche y huesos, indicios decrecientes, siendo la cantidad inferior a 1/1000 de miligramo.

GABRIEL BERTRAND (8) halló que el mayor contenido en arsénico normal se encontraba en tejidos ricos en queratina, y decía que el arsénico se hallaba en todas las vísceras y en todos los animales desde los espongiarios hasta los vertebrados superiores, apareciendo como un hecho general, independiente del tiempo, del lugar y del espacio.

La existencia de este arsénico normal no tiene interés toxicológico, pues no sobrepasa las milésimas de miligramo por 100 gr. de víscera y según los cálculos de OGIER (112), la totalidad de las vísceras de un hombre adulto contienen 0'3 mgr. de arsénico, y una cantidad de 750 gr. de órganos, que es la cantidad utilizada corrientemente para la investigación de arsénico, contienen 0'037 mgr. del metaloide.

BAMFORD (5) señala que una concentración de 0'5 mgr. por 100 gr. de víscera es normal, y RIEB, COPEMAN y KAMERMAN (162) establecieron que en Africa del Sur los cabellos contienen aproximadamente la misma cantidad.

Puede ocurrir que la cantidad hallada sea algo mayor, hasta 1 mgr., y a esta cantidad de arsénico le da el nombre de seudonormal KOHN-ABREST. Este arsénico sería introducido por los alimentos, las bebidas, impurezas diversas, quizá por medicaciones arsenicales muy antiguas o bien debido a otras medicaciones que pueden encerrar como impurezas arsénico, tales como el sulfato de sosa, el kermes, el fosfato de sosa y el subnitrito de bismuto. Este autor reunió los resultados de 116 casos cuyas vísceras fueron examinadas en el Laboratorio de Toxicología de París, por haber muerto en circunstancias sospechosas, pero sin que se tratase de intoxicaciones arsenicales. Sólo en 17 casos la dosis de arsénico hallada era superior a la normal; pero únicamente en tres casos sobrepasaba la cantidad de 1 mgr., y sólo en un caso era de 2'4 mgr. En resumen, sólo en

un 3 % se hallaba una dosis excesiva de arsénico, pero débil, pues era de 1 a 2 mgr.

KOHN-ABREST junto con SICARD y PARAF (75) estudiaron 17 casos que habían sucumbido por diversas causas, pero que habían sido tratados más o menos recientemente con arsenobenzoles. En esta serie que reunieron, el tiempo transcurrido entre que se les inyectó por última vez el arsenical y el éxitus, oscilaba de 45 minutos a 120 días, la dosis usada por inyección era de 10 a 20 mgr. y la dosis total variaba de 30 mgr. a 10 gr. y la vía de administración había sido subcutánea o intravenosa. Las conclusiones a que llegaron fueron las siguientes :

Primero.—Cuando la dosis de arsénico obtenida en la totalidad de las vísceras es de 1 a 3 mgr., no tiene otro interés que ser indicio de un tratamiento arsenical. Se encuentra generalmente en hígado, riñón, bazo, intestinos y pulmones sin orden de prioridad inmutable.

Segundo.—Cuando la dosis hallada es de 3 a 7 mgr., teniendo en cuenta la distribución del tóxico, no está en desacuerdo con la hipótesis de un tratamiento con arsenobenzoles efectuado hasta 25 días antes de morir y cuyo arsénico está en vías de eliminación.

Tercero.—La dosis de arsénico hallada en cerebro cuando se había utilizado la vía intravenosa, sea cualquiera que fuere la duración e intensidad del tratamiento, era de simples indicios o cantidades como máximo de 0'2 mgr.; si había sido inyectado por vía subcutánea, aumentaba hasta 0'7 mgr.

Si la dosis hallada en cerebro es de varios miligramos tiene significación patológica y es indicio de intoxicación.

Cuarto.—Si la dosis, para la totalidad de vísceras, es de centigramos está de acuerdo con la hipótesis de una intoxicación arsenical.

TERAPÉUTICA DE LA INTOXICACIÓN ARSENICAL CON COMPUESTOS AZUFRADOS ADMINISTRADOS POR VÍA PARENTERAL

Uno de los primeros compuestos azufrados usados para combatir las reacciones de la arsfenamina fue una droga llamada «intramine» (diortoa-minotobenceno), recomendada por MC DONOUGH (95) en 1916; FRASER y DUNCAN (49) emplearon un derivado de este fármaco, al que denominaron «contramine», y GREENBAUM (60) obtuvo buenos resultados con «thiosinamine» a la dosis de 3 gránulos en 10 c. c. de agua, administrándolo por vía intravenosa, diariamente o en días alternos.

El *tiosulfato sódico* fue introducido en terapéutica por RAVAUT (125), quien lo adicionaba al salvarsán, pensando que dado su gran poder reductor impediría que el salvarsán pasase a arsenóxido. También administraba el tiosulfato por vía intravenosa a la dosis de 4 a 15 gr. en solución al 20 %, en los enfermos que presentaban reacciones tóxicas al arsenobenzol con idea de aprovechar este efecto reductor; ahora bien, la causa de su acción beneficiosa en las dermatitis arsenicales no puede ser ésta, pues el tiosulfato tiene escaso o nulo poder reductor, excepto en medio ácido, que no existe en el organismo.

MC. BRIDE y DENNIE (92), tres años después, publicaron siete casos de intoxicaciones arsenicales y mercuriales sometidos a tratamiento con tiosulfato con disminución de la gravedad y duración de los síntomas. Pensaron que su acción favorable sería debida a la conversión de las sales de mercurio, bismuto, arsénico, zinc y cobre en sulfuros insolubles, no tóxicos.

Los experimentos de SCADUTO (137) se manifestaron en contra de esta hipótesis. Administró ácido arsenioso a ratas, conejos y gatos, hallando que la subsiguiente administración de tiosulfato no variaba el curso de la intoxicación, y mostró que no se podía formar sulfuro de arsénico del siguiente modo: Colocaba una solución de tiosulfato sódico y ácido arsenioso a la temperatura de la habitación, a 38° y a la ebullición; no logró que en estas condiciones se formase, ni aun adicionando tiosulfato en exceso, sulfuro de arsénico; pero lo conseguía cuando el pH de la solución descendía a 4'5, que era cuando se desprendía azufre naciente del tiosulfato. De estas experiencias se deduce que administrando el tiosulfato por vía oral se formarían sulfuros metálicos en el estómago; pero es improbable que se formen cuando la administración es parenteral. MENEGHETTI (97) encontró que el sulfuro de arsénico coloidal dado por vía oral es casi tan tóxico como el ácido arsenioso y precisamente esta sal sería la que se formaría en el estómago.

HESSE (63) también halló que el trisulfuro de bismuto y arsénico son venenosos, pero que los sulfuros de antimonio, mercurio, plata y cobalto son mucho menos tóxicos que las sales originales.

Según MUIR y colaboradores (105), resulta más lógico, a la luz de estas experiencias, la administración de tiosulfato sódico por vía oral en la intoxicación mercurial que en la arsenical, ya que el hipotético sulfuro de mercurio que se formaría resulta mucho menos tóxico que el bicloruro de mercurio.

En 1924, MC. BRIDE y DENNIE (93) pensaron que la acción beneficiosa del tiosulfato sería debido a que formaría sales metálicas solubles y excretables. El aumento de la excreción urinaria de arsénico, después de administrar el tiosulfato, puede ser esgrimido en tal sentido; pero como vamos a ver, no todos los autores que han investigado este asunto están de acuerdo sobre el particular.

MYERS, GROEHL y METZ (107) hallaron que el tiosulfato aumentaba la excreción urinaria del arsénico y mejoraba los síntomas de la intoxicación originada por los compuestos arsenicales orgánicos, pentavalentes y trivalentes. Los estudios clínicos demostraron que cuando las inyecciones de tiosulfato en los individuos con dermatitis arsenicales eran suspendidas y el arsénico dosificado en orina era de 0'03 a 0'04 mgr., los enfermos empeoraban de su erupción; que mejoraban cuando se volvía a

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

administrar el tiosulfato y la cifra de arsénico excretada en 100 gr. de orina estaba próxima a 1 dgr.

OSBORNE (116) señalaba un aumento en la eliminación urinaria del arsénico con el empleo del tiosulfato; estudió la distribución del arsénico en el organismo, mediante el método de JUSTUS, modificado por BRUNAUER y por él mismo, con el cual hallaron cristales de sulfuro de arsénico depositados en los tejidos, que disminuían cuando se administraba la droga.

Ahora bien, TANNENHOLTZ y MUIR (135) demostraron que estos cristales hallados por OSBORNE no eran de sulfuro de arsénico; esto ha hecho que se dude de la evidencia del aumento de la excreción de arsénico demostrada por el método usado por éste.

KUHN y LOEWENHART (79) observaron que el tiosulfato sódico disminuye la cantidad total de arsénico excretado por orina en animales intoxicados por arsenito sódico.

OPPENHEIM y FANTL (114) estudiaron esta excreción en trece pacientes que habían recibido varias dosis de arsénico, lo dosificaron en orina y a nueve de ellos les inyectaron tiosulfato, obteniendo los siguientes resultados: En un caso hallaron un aumento de 106 %, pero en los ocho casos restantes comprobaron una disminución que alcanzaba hasta el 60 %. Achacaron estos resultados a la falta de acción eliminadora de arsénico por el tiosulfato, y las cantidades halladas corresponderían a la variación diaria de su excreción.

YOUNG y ARBOR (175), trabajando en conejos a los que administraban arseniato sódico, no hallaron aumento en la excreción urinaria de arsénico, más bien disminución, aunque estuviese la diuresis aumentada en algunos casos; pudieron apreciar que el tiosulfato sódico protegía al riñón en la intoxicación crónica arsenical, pero que no tenía ningún valor como antídoto si era ésta aguda.

MATTICE y WEISMAN (91) hallaron que la administración de tiosulfato lejos de aumentar la excreción urinaria de arsénico, realmente lo que originaba era una disminución.

Contra las conclusiones de estos últimos autores se lanzaron AYRES y ANDERSON (2) basándose en que estos resultados fueron obtenidos de la observación de cuatro pacientes, de los cuales ninguno padecía dermatitis arsenical y uno ni siquiera era sospechoso de presentar trastorno de esta etiología. AYRES y ANDERSON procedieron al estudio del asunto que

nos ocupa de la siguiente forma: En 49 sujetos, que presentaban diversas dermatopatías, sospechosas de etiología arsenical (no utilizando los sujetos que presentaban francas dermatitis post-salvarsánicas) veían la cantidad de arsénico por el método de GUTZEIT en la orina de 24 horas y después de una inyección de 10 c. c. de tiosulfato sódico al 10 % por vía intravenosa, y los resultados obtenidos fueron: En el 8 % no se encontró arsénico, ni antes ni después de la inyección; en el 12 % disminuyó la cantidad de arsénico, y el 80 % restante mostró un aumento de arsénico.

KUHN y REESE (79), en siete casos de intoxicación arsenical que trataron con tiosulfato, hallaron que tras su administración en todos los casos hubo aumento en la cantidad de arsénico eliminada, en algunos de una manera notable. A conejos que intoxicaron con dosis letales de arsenito sódico, administraron a parte de ellos tiosulfato, y en éstos vieron que los riñones estaban menos perjudicados que en los animales testigos, aunque las lesiones en bazo e hígado eran iguales en los dos grupos. Pensaron que la acción favorable del tiosulfato sería por combinarse con el arsénico y por aumentar la diuresis; aumento de la diuresis que también fue hallado por BABA (3) y por FUSS y DAHLMANN (51), quienes, además, apreciaron aumento en la excreción de agua por la piel en sujetos afectados de dermatitis post-arsenobenzólicas, que al mismo tiempo presentaban edemas graves, consiguiendo una acción favorable en estos pacientes con el empleo del tiosulfato.

SCHAFFER (138) observó que no se puede inyectar indefinidamente el tiosulfato sódico dada su tendencia a producir alcalosis. YUNG (26), que, como hemos mencionado anteriormente, no halló aumento en la excreción urinaria de arsénico tras la administración del tiosulfato, sí la halló de plomo, considerando que se debería a la acción alcalinizante del fármaco; pero como la solución que habitualmente se usa al 10 % es neutra y aun cuando se emplee en solución altamente concentrada la alcalinidad es muy ligera, éste no debe ser el motivo de la acción favorable del fármaco.

NYRI (111) creía que un 60 a 70 % del tiosulfato administrado se oxidaba en el interior del organismo, pasando a sulfato sódico y dejando libre azufre, que sería el que actuaría como detoxicante. El 30 a 40 % del tiosulfato restante sería eliminado por la orina sin modificar.

También atribuyen una acción similar al tiosulfato MOORE (1) y KOCH.

SOLLMAN (144) opinaba que el tiosulfato tenía una acción beneficiosa en las ictericias y dermatitis arsenicales, pero que también prestaba buenos

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

servicios en dermatitis de otra etiología, por lo que era lógico pensar que su acción no era por actuar sobre el arsénico y que los beneficios obtenidos serían debidos a una respuesta alérgica ante el azufre precipitado.

OPPENHEIM y FANTL (114) llamaron la atención sobre el trastorno que en el metabolismo de las proteínas y lípidos se aprecia con frecuencia en las personas afectas de dermatitis arsenicales y creyeron que el efecto beneficioso del tiosulfato en estos casos sería debido a la formación intravital de azufre, que al igual que ocurre con las aguas sulfurosas administradas al interior aumentarían la formación del glucógeno hepático.

También debido a la liberación intravital de azufre, pero por un mecanismo distinto, explicaban MUELLER y DELBANCO (104) la acción del tiosulfato, pues admitían la ignorancia del lugar sobre el que actuaba la droga; pero su administración volvía a la normalidad el sistema nervioso simpático, que se hallaba irritado por el arsénico, recobrando la piel el tono y la función normal, y liberándose el arsénico.

MUIR y colaboradores (105) fracasaron al intentar aprovechar la acción detoxicante del tiosulfato en conejos intoxicados con arsenicales orgánicos e inorgánicos, pero pensaron que la acción favorable de la droga, descrita por otros autores, sería debida a la formación intravital de azufre y a su acción diurética, la que consideraban digna de tenerse en cuenta.

Podemos apreciar del estudio de los trabajos citados la gran disparidad existente no sólo sobre el mecanismo de acción del tiosulfato, sino también sobre su efecto beneficioso y aun podríamos citar otros autores que han obtenido resultados favorables con su empleo, como HOFFMANN y SCHREUS (64), SEMON (142), y otros que no han obtenido efectos beneficiosos, como STOKES (153), FRAZIER (50) y LUTZ (89); este último fuera de las dermatitis arsenicales, no obtuvo buen resultado con el tiosulfato en la intoxicación que nos ocupa.

En cuanto a la cantidad de tiosulfato a administrar hay que tener en cuenta su escasa toxicidad, comprobada tanto en experimentación animal como en clínica.

DENNIE (38), inyectando diariamente durante 10 a 50 días sin interrupción un gramo de tiosulfato sódico por kilogramo de peso, por vía intravenosa, a perros, no pudo apreciar ningún efecto desfavorable excepto una disminución de la glucemia.

VOEGLIN y DYER (165) inyectaron a conejos por vía intravenosa, uno o dos gramos de tiosulfato sódico por kilogramo de peso sin apreciar sín-

tomas en ellos; dosis de 4 gr. les originaba inquietud hacia el final de la inyección, seguida de debilidad muscular y depresión.

En la misma especie animal y utilizando la misma vía, HUG (66) comprobó que la dosis de 1 gr. de tiosulfato no les originó ningún trastorno; aumentando la dosis a 4 gr. los síntomas eran muy alarmantes y consistían en convulsiones, opistótonos y paresias del tren posterior; pero en ninguno de estos casos observó la muerte de los animales.

BABA (3) experimentó en ratones, apreciando que si se sobrepasaba la dosis de 3'8 gr. de tiosulfato por kilogramo de peso, la muerte sobrevinía hacia las cuatro horas de su administración; al verificar la autopsia, apreciaba los riñones aumentados e hiperémicos, estando los vasos dilatados y hemorrágicos; si la dosis de tiosulfato era la mitad ó $\frac{2}{3}$ de la dosis letal se podía inyectar diariamente durante una semana, y la mayoría de los animales sobrevivían aunque los riñones estaban abultados.

LASCH (81) decía que podía darse al hombre a la dosis de 15 gr. diariamente sin causarle trastornos serios, aunque sí podía originarle diarreas y vómitos.

En general, no ha variado mucho la dosis que recomendaron Mc. BRIDE y DENNIE en 1923 y cuya pauta de administración por vía intravenosa, era la siguiente: 0'3 gr. el primer día, 0'45 gr. el segundo, 0'6 gr. el tercero, 0'9 gr. el cuarto, 1'2 gr. el sexto y 1'8 gr. el octavo. En la intoxicación por sublimado corrosivo daban: 15 gr. disueltos en 480 c. c. de agua por la boca y 1 gr. por vía intravenosa, tres veces diariamente.

STOKES (153) aconseja que sólo se administre el tiosulfato 4 a 6 días en las dermatitis salvarsánicas.

Antes de la aparición de las nuevas drogas usadas en Tisiología actualmente, el tiosulfato sódico era uno de los medicamentos utilizados contra la tuberculosis pulmonar y en aquella época tratamos a numerosos enfermos con este fármaco, a dosis variable según los casos, pero que en muchos alcanzaba la dosis de 0'90 gr. por inyección intravenosa semanal, sin que en ningún caso tuviéramos ningún contratiempo, cosa que por desgracia no podemos decir de los medicamentos que utilizamos en la actualidad.

HESSE (63) en 20 conejos intoxicados con arsenicales orgánicos e inorgánicos ensayó diversos compuestos azufrados sin conseguir resultados; éstos fueron: tiosulfato e hiposulfito sódico, tiosulfato amónico, el etiltiosulfato, los ácidos tio-láctico, tio-acético y tio-glicólito, la Rongalita,

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

el trionato sódico, la glucosa mercaptal, xantato de potasio, ácido xantoacético, la 2'5 di-tiopiperacina y el glutation sintético.

En 1933 descubría ROSENTHAL (131), como consecuencia de un trabajo experimental, la acción antidótica del *metanal-sufoxilato de sodio* en la intoxicación mercurial causada a los perros. Este mismo autor (132), en 1934, dio a conocer los primeros casos de intoxicación humana por sublimado corrosivo tratados con metanal-sulfoxilato de sodio con resultado eficaz.

El formaldehido-sulfoxilato sódico, cuyo nombre comercial es *Rongalita C*, tiene la siguiente fórmula química: $\text{NaH.SO}_2\text{.CH}_2\text{O}$, cristalizando con dos moléculas de agua. Es un producto fuertemente reductor y debido a esta cualidad, si a una solución de cloruro mercúrico al 1×1000 se le agrega gota a gota una solución al 5×100 de Rongalita C se forma un precipitado blanco, y si se continúa añadiendo solución vira a un color gris plomo; el precipitado primeramente formado es de cloruro mercurioso, que al continuarse la reducción pasa a mercurio metálico.

ROSENTHAL (132) vio que inyectado a la dosis de 0'5 a 1 gr. por kilogramo de peso del animal, durante 4 ó 5 horas puede ser demostrada su existencia en sangre y en orina; también HUG (67) estudió la curva en sangre del metanal-sulfoxilato de sodio inyectado a perros anestesiados con cloralosa, apreciando que desciende bruscamente poco después de su administración, debido a su rápida eliminación por vía urinaria; siendo necesario inyectar 0'5 gr. de Rongalita por kgr. de peso del animal cada 4 ó 5 horas, para que se mantenga en sangre la concentración de 0'001 por 1.000. Este mismo investigador junto con LLÁCER y RUIZ (68), comprobaron que el metanal-sulfoxilato de sodio no se distribuía uniformemente entre plasma y glóbulos, pues la porción mayor se hallaba en el primero.

Si se administraba por vía oral, la concentración en sangre variaba mucho, obteniéndose la mayor concentración entre la segunda y sexta hora después de la ingestión.

Cuando es inyectado por vía intravenosa, a razón de 0'2 a 0'5 gr. por kilogramo de peso, a perros, se elimina principalmente por orina, llegando a alcanzar en ésta, en un caso de los estudiados por MINNHART (100), la concentración de 2'06 %. También observó que se elimina por la secreción salivar, pancreática, biliar e intestinal, pero en mucha menos cantidad.

ROSENTHAL (131) comprobó que esta dosis, administrada por vía intrave-

nosa a perros o conejos, es hallada en orina el 75 % de la Rongalita inyectada, dentro de las 17 horas siguientes a su inyección.

En cuanto a su toxicidad es muy reducida. ROSENTHAL (132) comprobó que, inyectado por vía intravenosa a la dosis de 1 gr. por kgr. de peso, en solución al 10 %, si era administrada lentamente a ratas, conejos, cobayos y perros, era tolerada sin síntomas. Un gramo por kilogramo inyectado diariamente durante tres semanas por vía intraperitoneal, a ratas, no provoca síntomas fuera de un dolor local pasajero y aumento de peso más reducido que en los testigos; sacrificados los animales, el examen histológico no reveló ningún cambio visceral.

Administrado por vía oral, a la dosis de 0'20 a 0'50 gr. por kgr. de peso en solución al 10 %, originaba una acción purgante, apreciándose el metanal-sulfoxilato de sodio en las heces semisólidas, al poco tiempo, y un 5 al 10 % de la dosis ingerida era recogida en orina.

MUÑOZ (106) obtuvo unos resultados sobre la toxicidad de la Rongalita, en ratas, que discrepan de los obtenidos por ROSENTHAL, pues vio que la dosis útil en este animal se hallaba próxima a la dosis tóxica, originando el 66 % de muertes en ellos a la dosis de 1 gr. por 100 gr. de peso cuando era administrada por vía oral.

BROWN y KOLMER (16) pudieron comprobar, en conejos, que la tolerancia a la Rongalita disminuía cuando eran intoxicados por sales mercúricas.

HUG y colaboradores (69 y 70) han podido comprobar que la administración por vía intravenosa a personas adultas de 100 cc. de una solución de Rongalita al 10 %, recientemente preparada y repitiendo dos veces idéntica dosis en el término de seis horas, no originaba ningún trastorno. En un caso en que la solución estaba preparada de antemano y conservada en ampollas cerradas a la lámpara, sí que se presentaron.

La Rongalita se ha recomendado en la intoxicación arsenical, aunque los resultados experimentales no han tenido éxito, pues HESSE (63), en conejos intoxicados por arsenicales orgánicos e inorgánicos, no vio ningún efecto protector por esta droga, y en la misma especie animal lo investigó MUIR (105), intoxicándolos con arseniato y neosalvarsán, inyectándoles la Rongalita por vía intravenosa, no obteniendo el más mínimo efecto beneficioso, tanto si era ésta aplicada antes como si lo era después de la administración del compuesto arsenical.

Las drogas usadas para combatir la intoxicación arsenical, y que hemos

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

nombrado anteriormente, han sido empleadas con cierto empirismo, pero a la que ahora nos vamos a referir, el 2-3-dimercaptopropanol, fue utilizada, tras múltiples ensayos dirigidos a hallar un efecto antidótico contra los vesicantes arsenicales de guerra, por PETERS y colaboradores del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Oxford. Desarrollaron la investigación estudiando el mecanismo de toxicidad del arsénico, ya que éste es un veneno protoplasmático general, aunque no es un activo precipitante de proteínas. Este hecho sugería que su acción se ejercería más bien sobre la actividad funcional que sobre la estructura celular; es lógico, por consiguiente, que la acción del arsénico sobre los sistemas enzimáticos de las células haya llamado la atención de los investigadores desde hace tiempo.

Fue ONAKA (113), en 1911, como resultado de una serie de investigaciones que llevó a cabo en el laboratorio de Warburg, el primero que enlazó la acción tóxica del arsénico sobre el animal vivo con la inhibición de la respiración de los tejidos, al mostrar que 0'29 mM de arsenito sódico inhibían la respiración de los hematíes nucleados.

RONA y sus colaboradores estudiaron la acción de varios arsenicales sobre los enzimas, llamando la atención sobre la conexión que podía existir entre las pequeñas cantidades de gases de guerra, que son necesarios para originar lesiones, y las pequeñas cantidades de enzimas.

RONA y SZENT-GYORGYI (129) encontraron que el difenil-arsenóxido y el fenil-arsenóxido resultaban muy tóxicos a la ureasa; el metil-arsenóxido originaba una inhibición próxima al 50%; el arsenito sódico era menos tóxico, y el atoxil resultaba sin acción. Como contraste, la lipasa del suero era inhibida de una manera acusada por el arsenito y el atoxil, siendo poco afectada por el metil-arsenóxido.

FLURY (48), en 1921, emitió la idea de que la intoxicación universal de las células por los compuestos arsenicales podía ser explicada por injuria a los fermentos; esto lo basaba en el efecto que la difenil-cloroarsina ejercía sobre la catalasa hemática.

Poco después, RONA, AIRILA y LASNITSKY (128) encontraron que el metil-arsenóxido inhibía la maltasa y la α -metil-glucoxidasa.

WARBURG (171) creía que el óxido arsenioso se combina con el hierro contenido en el fermento respiratorio.

DRESEL (43), en 1926, decía que la velocidad de respiración de los teji-

dos normales de las ratas y del sarcoma de Jensen eran fuertemente inhibidos por concentraciones diluídas de arsenito.

BANGA, SCHNEIDER y SZENT-GYORGYI (6) decían que los enzimas que intervienen en la oxidación biológica podían ser clasificados en dos grupos: los sensibles al anhídrido arsenioso, que son el mayor número, y los inafectados por él.

CRASNARU y GAVRILESCU (25) encontraron una inhibición de la respiración del cerebro por el neosalvarsán a concentraciones que estimulaban las de otros tejidos.

Hemos pasado sucinta revista a las opiniones de diversos autores que pensaban en el efecto tóxico del arsénico sobre los enzimas, y ahora citaremos a otros autores que atribuían la acción tóxica del arsénico a la unión de éste con los grupos SH del organismo.

ERLICH (47), en 1909, sugirió que los quimioceptores para el arsénico podrían ser los grupos sulfilhídricos o los oxhidríficos.

VOEGLIN, DYER y LEONARD (166) pensaron que la acción terapéutica y tóxica del arsénico sería debido a su unión con grupos —SH, y mostraron, en 1923, que la acción tripanomicida del arsenóxido podía ser contrarrestada por la adición a la suspensión de tripanosomas, de cisteína, glutatión reducido u otro monotiol. En 1925 (167), muestran que la acción tóxica del arsenóxido en las ratas podría ser prevenida o disminuída por la administración intravenosa de glutatión poco antes de inyectar el arsenical. En ambos experimentos fue necesario un gran exceso de glutatión para abolir los efectos del arsénico, en la proporción de 10 gr. mol. de glutatión a 1 de arsenóxido.

VOEGLIN, ROSENTHAL y JOHNSON (168) señalaron que la reducción del consumo de oxígeno de los tejidos intoxicados por arsenóxido podía ser prevenido por la adición de glutatión reducido, en la proporción de 10 del monotiol por 1 de arsenóxido; pero si se trataba de arsenito, la proporción era de 40/1.

La evidencia directa de la relación de la toxicidad del arsénico, debida a su reacción con tioles esenciales de los tejidos, fue suministrada por WALKER (169), quien demostró que la adición de ciertos arsenicales, como la difenil-cloroarsina, a la preparación de músculos desecados, piel y tráquea, conteniendo grupos SH fijados, inhibían la acción catalítica que tenían estas preparaciones, siendo acompañada la inhibición de la rápida abolición de la reacción al nitroprusiato, que presentaban los grupos SH.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

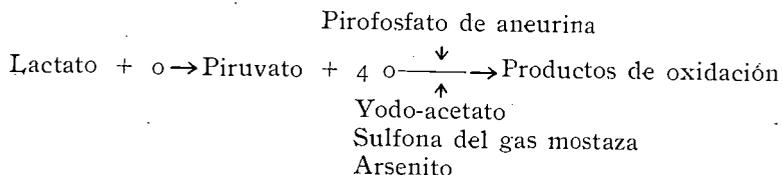
Usando su prueba del cianuro llegó a la conclusión de que la desaparición de estos grupos SH era debida más bien a su combinación que a su oxidación. Idéntica acción ejercían las sulfonas del gas mostaza y el isotiocianato de alilo.

ROSENTHAL (130), en 1932, evidenció que el arsénico puede unirse al grupo tiólico contenido en las proteínas, al mostrar que el arsénico trivalente no podía ser ultrafiltrado de las suspensiones de proteínas coaguladas por el calor, que contenían grupos tiólicos, y a las que se había adicionado el arsénico. Estas albúminas, anteriormente a dicha adición, daban la reacción al nitroprusiato, pero después ya no la mostraban.

Establecida la acción tóxica del arsénico por su unión a grupos SH del organismo, y la acción antagónica de los monotioles, muchos autores siguieron por esta ruta. WALKER (170) vio que el *tio-glicolatosódico* y el *glicol monotioetileno*, tienen cierto efecto inhibitorio sobre la acción tóxica de la difenil-cloroarsina en los cilios.

MUIR y colaboradores (105) intentaron la detoxicación de conejos inyectados con neosalvarsán, por medio del *para-mercaptán-fenil-sulfonato sódico*, sin obtener resultado favorable, e interpretaron el hecho como debido a que el compuesto sulfhidrilado no se hallaba en el organismo del animal cuando se formaba el arsenóxido por ruptura de la molécula de neo-arsfenamina.

Las investigaciones llevadas a cabo en el laboratorio de Oxford sobre la vitamina B₁ les condujo a una observación interesante sobre el mecanismo de acción de los vesicantes. En 1935, PETERS, RYDIN y THOMPSON (119) vieron que el yodo-acetato interfería la oxidación del piruvato, puesto en presencia de una papilla de cerebro de pichón, de manera semejante a la disminución en su oxidación, que se apreciaba por el déficit en vitamina B₁; en ambos casos había una acumulación de piruvato procedente del lactato. También halló PETERS (118), que pequeñas concentraciones de bi-cloro-dietilsulfona y arsenito, actuaban de modo semejante. En el esquema, que reproducimos, expone estas ideas con gran claridad.



Resultan muy interesantes estas experiencias referidas, pues DICKENS (41) había demostrado que el yodo-acetato se combina con los grupos tiólicos de la cisteína y del glutatión reducido, por lo que cuando el yodo-acetato inhibía la actividad de los sistemas biológicos era debido a su reacción con los grupos tiólicos presentes en el mismo y necesarios para su normal funcionamiento. RAPKINE (124) también demostró que el yodo-acetato reacciona fácilmente con los grupos tiólicos de las proteínas.

Esta similitud entre la acción del yodo-acetato y los arsenicales sobre el sistema enzimático, hacía presumir que el arsénico ejercía su acción tóxica por combinarse con los grupos tiólicos de ciertas enzimas. También obtuvieron PETERS y WAKELIN (122) la evidencia de la existencia de un grupo SH esencial en este sistema enzimático, porque lograron su inhibición por el maleato sódico y la cisteína, que contienen grupos S-S.

Al principio de la Segunda Guerra Mundial, PETERS, SINCLAIR y THOMPSON (120) estudiaron el consumo de oxígeno de una dispersión y de una papilla de cerebro de pichón en presencia de piruvato, cuando se le adiciona arsenito, lewisita y etil-fenil-dicloroarsina, apreciando que los dos últimos ejercían una disminución mayor de este consumo y menor destrucción del piruvato. Observaron que los arsenicales tienen escasa influencia sobre la succínico-oxidasa y que no era influida la citocromo-oxidasa, y lo mismo ocurría con la oxidación del α -glicerofosfato. La piruvico-dehidrogenasa era mucho menos sensible que la piruvico-oxidasa. En los animales intoxicados con arsenicales comprobaron que el nivel en sangre del piruvato era muy elevado, como habían apreciado que ocurría en los animales, que presentaban opistótono por avitaminosis B₁.

De estas investigaciones dedujeron que la inactivación de la piruvato-oxidasa es el primer escalón en la lesión celular originada por los vesicantes. También llegaron a la consecuencia que el sistema de la piruvato-oxidasa era el mejor medio de comprobar «in vitro» los antídotos arsenicales.

A pesar de tener conocimiento del mecanismo de la intoxicación de la lewisita, se seguía sin tener el antídoto adecuado, pues SINCLAIR (143), en 1940, encontró que varios monotioles, aún estando presentes en exceso, hasta 200 equivalentes, no protegían a la piruvato-oxidasa del cerebro de pichón de la acción tóxica de la lewisita, ni tampoco se obtenía la protección de los animales.

Así expuesta la situación, decidieron STOCKEN y THOMPSON (149) ver «in vitro» la reacción entre el arsénico y una proteína soluble, que contu-

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

viere grupos tiólicos. No pudieron utilizar la piruvato-oxidasa, pues no se había aislado completamente pura, y después de varias investigaciones optaron por la querateína, un derivado proteico obtenido por ruptura de grupos —S-S de la queratina. El procedimiento general adoptado en sus experimentos fue el siguiente: Adicionaron el arsenical a la querateína, que se hallaba en solución tampón, hasta que la reacción al nitroprusiato de la misma desaparecía. La proteína era precipitada mediante la adición de ácido acético, cuando el pH era de 4'6; luego, era lavada y desecada. El nitrógeno, azufre y arsénico eran a continuación valorados, y la estabilidad de las proteínas comprobada.

El derivado querateína-arsenical, tanto de la lewisita como del arsenito, fueron analizados y hallaron que el contenido en arsénico era de 0'5 % y 0'4 %, respectivamente, independientemente de la cantidad de lewisita o arsenito utilizado, pues en el caso de la primera, la cantidad de arsénico empleado para obtener el derivado, variaba de 8 a 55 veces la cantidad del hallado en la proteína. Estas proteínas preparadas, mostraban una floculación máxima a un pH 4'6; después de reprecipitación al mismo pH, el precipitado era lavado, desecado y dializado. La lewisita-querateína se mostró mucho más estable a la reprecipitación y diálisis que el derivado obtenido del arsenito; en el primer caso permanecía todavía unida a la proteína un 84-87 % del arsénico, mientras que sólo era de un 30-35 %, en el segundo.

Siguiendo el proceder, GODDARD y MICHAELIS oxidaron la querateína obteniendo la metaqueratina, que no da reacción con el nitroprusiato.

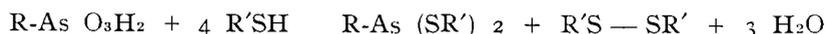
Después del tratamiento con los arsenicales, la metaqueratina era reprecipitada a un pH 4'6, y después, las cifras de arsénico obtenidas fueron: para la lewisita, 0'02 %; para el arsenito, 0'03 %, y para el arseniato, 0'04 %.

Si la querateína era incompletamente oxidada, dando una ligera reacción con el nitroprusiato cuando se adicionaba posteriormente lewisita, el arsénico contenido era un 0'12 %.

Si se empleaba en estas investigaciones con metaqueratina, arsenicales terapéuticos, la cantidad de arsénico obtenida era mucho más pequeña que cuando se utilizaban los correspondientes derivados de querateína. Para demostrar que estas pequeñas cantidades de arsénico se debían a la absorción, usaron como reactivo arseniato sódico, pues éste, si no hay presentes grupos tiólicos, no pasa a la forma trivalente, que es la reactiva, y cual-

quier cantidad de arsénico hallada en el derivado sería debido a la absorción. No encontraron diferencia en la cantidad de arsénico unido a la metaqueratina, como resultado de su reacción con la lewisita, arsenito y arseniato.

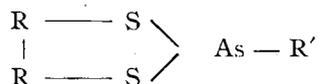
STOCKEN y THOMPSON daban gran valor a la idea que tenían COHEN, KING y STRANGWAYS (24) sobre la manera de combinarse los arsenicales pentavalentes con los tioles, que serían, según la siguiente ecuación:



Supusieron, según esto, que si la querateína era tratada con arseniato sódico, la cantidad de arsénico hallada sería intermedia entre la obtenida del arsenito-querateína y el arseniato-metaqueratina; investigado este extremo, la cifra de arsénico en el derivado arseniato-querateína era de 0'12 por %.

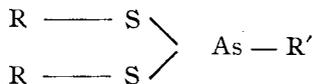
Este experimento es otra demostración que el arsénico está ligado a los grupos tiólicos y no asociado inespecíficamente con la proteína.

Valoraron los grupos tiólicos de la querateína y después adicionaron la lewisita, investigando a continuación el contenido en arsénico de la misma. Supusieron que si éste se combinaba con grupos SH, en la proporción de 1/2, el arsénico que deberían obtener sería 0'46 %, y al valorar la lewisita-querateína, hallaron que el arsénico obtenido oscilaba de 0'49 a 0'63 %, es decir, que el valor calculado de arsénico era un 73 a 93 % del obtenido. Esta diferencia se podría explicar por las condiciones experimentales, ya que al haber un exceso de lewisita es posible que algunas de las moléculas reaccionasen con un grupo mercaptán únicamente, no pudiendo aplicarse exactamente la relación 1 As: 2 SH a todo el arsénico encontrado. Así, pues, por lo menos, el 75 % del arsénico obtenido parece estar combinado con dos grupos tiólicos. En vista de la facilidad con que la querateína se oxida pasando a la forma di-sulfuro, parece probable que el arsénico se combine con dos grupos SH estrechamente unidos sobre el espacio en la misma molécula, formando un anillo, el cual podría ser:



INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

que resultaría mucho más estable que el formado por un arsenical con dos moléculas de monotiol, es decir, del tipo :



De estos experimentos dedujeron que la alta toxicidad de los arsenicales trivalentes podría ser debido a su combinación con dos grupos tiólicos situados juntos en ciertas proteínas de los tejidos por la formación entre los grupos tiólicos y el arsénico de anillos estables.

Si esto es así, una eficiente protección contra los arsenicales podría ser efectuada por un *ditiol*, capaz de formar un anillo con el arsénico, por lo menos tan estable como el formado por éste con el tejido aceptor.

Comenzaron, pues, STOCKEN y THOMPSON (150) a comprobar la eficacia antidótica de los ditiolos, y en la elección de éstos, dos consideraciones les guiaron: Primera, que el anillo formado entre el arsenical y el tiol fuese de 5 ó 6 miembros, y segunda, dado que la investigación era dirigida a encontrar un antídoto contra la acción vesicante de la lewisita, la rápida penetración en la piel era deseable, siendo necesaria la pequeñez de la molécula del ditiol, pues PHILPOT había mostrado que los ácidos grasos de molécula pequeña penetraban más rápidamente en ella que los de molécula grande.

El primer ditiol que estudiaron fue el 3-4 toluenoditiol, y aunque protegía notablemente los sistemas enzimáticos, tenía una acción irritante local muy grande sobre la piel de la rata contaminada con lewisita, y aunque la muerte era evitada, hacía suponer que los tioles aromáticos son capaces de ejercer un efecto local necrotizante, por lo que resulta inadecuado su empleo.

El segundo ditiol ensayado fue el 1-2 mercaptoetanol, que no dio resultado.

El tercero cuyas propiedades investigaron fue el 2-3 dimercaptopropanol, ya que por su similitud con el glicerol podría poseer sus propiedades de volatilidad y rápida penetrabilidad en la piel; los norteamericanos designaron a este compuesto con el nombre de BAL (antilewisita británica).

STOCKEN y THOMPSON estudiaron las propiedades de este ditiol y compararon su eficacia con otros once ditiolos y con seis monotioles, resultando, en síntesis generales, el más eficaz.

Comprobaron su utilidad adicionando el óxido de la lewisita o el arsenito sódico al BAL, viendo que la reacción al nitroprusiato, a un pH 9, resultaba negativa, de lo que se deducía que la combinación era sólida. Vieron también que era capaz de proteger el sistema de la piruvato-oxidasa, de la acción tóxica de la lewisita, cuando el BAL era aplicado con anterioridad al sistema, y que también era eficaz, reactivando la piruvato-oxidasa inhibida por ésta, cuando se adicionaba después que el arsenical. Era capaz de proteger también la respiración de los cortes de piel, que resultaban inhibidos por la lewisita.

En experimentación en animales «in vivo», apreciaron que este ditiol protegía a las ratas blancas de una dosis de lewisita, que originaba su muerte en el 100 % de los casos, mientras que cuando los animales eran tratados con BAL, había una sobrevivencia del 100 %, si era aplicado 30 minutos después que el arsenical; si el plazo transcurrido era de 60 minutos, el 90 %; siendo el 88 %, si habían transcurrido dos horas. En cobayos, comprobaron igualmente su eficacia.

Investigaron si el BAL era capaz de evitar la intoxicación arsenical general producida por la absorción del arsénico de la piel, procediendo para ello del siguiente modo: Inyectaban a ratas arsenito sódico, por vía subcutánea, a la dosis de 15 mgr. por kilogramo de peso; dosis a la que ningún animal sobrevivió del lote testigo. El BAL lo inyectaban por vía intraperitoneal, siendo la dosis utilizada de 0'1 a 0'3 mgr., en solución acuosa saturada, y apreciaron una sobrevivencia mayor del 70 %.

Si a las ratas les aplicaban 1'5 D. L. 50 de lewisita, y a la hora les inyectaban, por vía subcutánea, de 50 a 60 mgr. por kgr. del ditiol, la supervivencia era del 67 %, pero si era a las dos horas, entonces alcanzaba la cifra del 83 %; alcanzándose un 100 % de sobrevivencias cuando a las tres horas y media de la primera inyección de BAL (tanto si ésta había sido administrada en la primera o segunda hora), se volvía a administrar una segunda inyección de esta droga a la dosis de 30-35 mgr.

En Oxford, y después en Porton, se comprobó que el BAL resultaba eficaz para combatir los efectos de la lewisita, que previamente se había depositado sobre la piel de individuos que se prestaron voluntariamente a ello.

Vemos, pues, que el BAL resultaba de indudable utilidad, tanto en los experimentos «in vitro» como «in vivo», para combatir la intoxicación arsenical.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Si la teoría de STOCKEN y THOMPSON, de que el arsénico resultaba tóxico por su combinación con dos grupos tiólicos vecinos en enzimas proteínicos con la formación de un tío-arsenito cíclico estable y la liberación de este arsénico por la introducción de un ditiol que formase otro tío-arsenito cíclico más estable que el anterior, era cierta, lo fundamental tenía que ser el tamaño del anillo para determinar la efectividad de los ditióles. WHITTAKER (174) investigó este extremo aprovechando la acción detoxicante de los ditióles sobre el sistema de la piruvato-oxidasa, que previamente había sido intoxicada con lewisita.

Utilizó para este estudio los ditióles comprendidos en la serie que va desde el etano-ditiol al dodecano-ditiol, observando que conforme aumentaba la distancia de los ditióles en la cadena alifática, disminuía la reactivación del enzima, viendo que el butano-ditiol era el menos eficaz y después el pentano-ditiol, y que con los otros ditióles de mayor tamaño la actividad iba progresivamente aumentando hasta tener el etano-ditiol y el decano-ditiol aproximadamente la misma actividad.

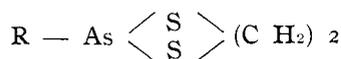
Los monotioles que estudió resultaron ineficaces para reactivar el sistema.

La explicación de esta zona de menor efectividad en los ditióles, cuando los anillos formados entre el ditiol y el arsénico es de siete miembros en el caso del butano-ditiol y de ocho en el del pentano-ditiol, lo resolvió WHITTAKER recurriendo a los estudios de RUCZIKA (134) sobre la labilidad de las cetonas y lactonas cíclicas según el tamaño de los anillos, así como a las posteriores investigaciones de ZEIGLER (176) sobre el mismo asunto y, sobre todo, a las de STOLL y STOLL-COMPTE (154), quienes estudiando la estereoquímica de los grandes anillos explicaron la caída vertical de la labilidad de los anillos de 7 a 9 elementos por un cambio en la situación de los átomos en el anillo cuando aumenta el tamaño de éste. Esta zona de labilidad mínima correspondería al cambio de estructura de un anillo lo suficientemente grande, cuya disposición podría representarse como dos cadenas alifáticas situadas una junto a otra, es decir, paralelas, muy unidas por sus extremos, en los cuales los átomos de hidrógeno no estarían situados hacia fuera del anillo, sino que podrían colocarse en la misma posición que lo harían en una cadena alifática; de estos estudios dedujo WHITTAKER que cuando la cadena alifática en los ditióles no es muy grande, no se pueden formar las dos cadenas paralelas resultantes al doblarse y tendrían, por consiguiente, los grupos

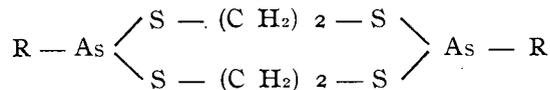
tiólicos distantes, pero con el aumento de la cadena ya se podría realizar su doblaje, y entonces los grupos tiólicos estarían tan próximos como en el etano-ditiol; este mismo autor estudió la posibilidad que el aumento en su actividad antidótica que mostraban los ditioles de mayor tamaño que el butanoditiol y el pentanoditiol fuese debido al aumento de la insolubilidad del tío-arsenito que formasen; si ésta fuese la causa, la mínima eficiencia de los dos últimos ditioles podría ser explicada como resultado de dos factores opuestos: el primero sería la decreciente actividad de los ditioles, conforme va aumentando la separación en su molécula de los grupos tiólicos, y el otro factor sería la mayor eficiencia de estos compuestos, según aumenta su insolubilidad, en proporción directa con el tamaño de la molécula.

Esta explicación debe ser excluída, según WHITTAKER, por lo ineficaz que resultan los monotioles para reactivar y proteger el sistema enzimático. Resulta difícil comprender cómo el octanoditiol resulta un activo antídoto de la intoxicación arsenical, mientras que el etil-exano-tiol, que tiene parecidas propiedades físicas, no tiene acción eficaz si no es recurriendo a la teoría del anillo; y si esto es así, la mayor actividad de los ditioles de mayor tamaño que el butano-ditiol no puede ser explicada de otro modo que por los cambios estereoquímicos anteriormente mencionados, porque las propiedades físicas muestran una constante gradación en toda la serie.

Supone, también, este autor que el anillo que se forma dada la alta dilución empleada sería del tipo



y no dímeros o anillos más complejos, como el siguiente:



Hemos estudiado la llamada por WHITTAKER hipótesis del anillo de la toxicidad arsenical, con la que se explica la eficacia del BAL en las

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

intoxicaciones por arsenicales de guerra e inorgánicos; pero estas aplicaciones son de relativa importancia una vez pasado los peligros de su uso en combate, ya que las intoxicaciones criminales son escasas comparadas con los numerosos accidentes que se aprecian diariamente con el empleo de los arsenicales de uso terapéutico, en cuyas intoxicaciones resultaría muy interesante el empleo de este ditiol; considerándolo así STOCKER, THOMPSON y WHITTAKER (152) comprobaron, «in vitro», que el BAL protegía al sistema piruvato-oxidasas, tanto al procedente de una papilla de cerebro de rata, como al existente en una dispersión de cerebro de pichón, de la inhibición que les producía la arsfenamina, neo-arsfenamina y arsenóxido, siendo en el caso de este último tres equivalentes de BAL, suficientes para verificar la protección, y seis, si se trataba de neo-arsfenamina.

En ratas a las que habían inyectado dosis letales de estos arsenicales también comprobaron buena acción detoxicante y protección eficaz con el empleo del ditiol.

EAGLE y MAGNUSON (45) recopilaron 227 casos de intoxicación arsenical de origen terapéutico, apreciando los siguientes resultados después de tratamiento con el BAL.

De 55 casos de encefalitis hemorrágica producidos por intensa arsenoterapia, 44 se curaron en un plazo de 1 a 7 días. En 5, de los 11 casos que fallecieron, el tratamiento con BAL se instauró de 9 a 72 horas después de haberse iniciado las convulsiones o el coma.

En 14 casos de ictericia arsenical, 5 mejoraron, y en 3 descendió la bilirrubinemia.

En 11 casos de agranulocitosis, 10 mejoraron rápidamente con aumento del número de leucocitos y polinucleares.

Cuarenta y cuatro casos de fiebre arsenical volvieron a la normalidad la mayoría de ellos.

Ochenta y ocho casos de dermatitis arsenical, de los que 51 eran de tipo exfoliativo, la administración del BAL ordinariamente detuvo el proceso de la reacción inflamatoria y aceleraba la curación del proceso. En un 20 % de los casos no se consiguió ningún resultado favorable.

RIKER (126) en experimentación animal; LONGCOPE y LUETSCHER (84), CARLETON, PETERS y colaboradores (20 y 21), NOGUER MORE (110), THOMPSON (159), LICHWITZ y BERNAL (83), y NEUJEAN, WEITS y BACQ (109) en clínica humana; todos ellos han podido comprobar efecto favorable

ejercido por el BAL sobre diversos cuadros de intoxicación originados por el empleo terapéutico de arsenicales orgánicos cíclicos.

De esta breve reseña podemos apreciar que el BAL es un eficaz detoxicante del arsénico, tanto «in vitro» como «in vivo» en la experimentación animal y en la terapéutica humana; pero se nos plantea aquí el problema que con el tiosulfato. ¿Hay aumento en la excreción urinaria de arsénico cuando se administra BAL?

STOCKEN y THOMPSON (151) quisieron comprobar este punto. En ratas en las que habían pincelado zonas de su piel con lewisita a la dosis de 12'5 mgr. por kgr. de peso observaron que en las 24 horas siguientes el total de arsénico recogido en la orina era un 2-4 % de lo administrado. Repitió la misma dosis de lewisita en otra serie de ratas, pero a éstas les aplicó, 15 minutos después en unos casos y en otros a la hora, BAL sobre la quemadura originada por el vesicante, apreciando que el arsénico excretado en orina era un 11-24 % del depositado en la piel; en los pocos animales que se siguió recogiendo la orina después de las 24 horas se comprobó que la tasa de arsénico descendía mucho, pero aún persistía más elevada que en los animales testigos que no habían muerto.

EAGLE, MAGNUSON y FLEISCHMAN (46) pudieron apreciar en conejos a los que habían intoxicado con arsenóxido, lewisita o fenil-arsenóxido que la inyección del BAL originaba un extraordinario aumento en la cantidad de arsénico eliminado por orina; en algunas ocasiones la cantidad hallada era 100 veces superior a la obtenida antes de su aplicación.

WEXLER, EAGLE y colaboradores (173) estudiaron en sujetos que habían expuesto a los gases de la difenilcianarsina, la eliminación urinaria de arsénico, comprobando que tras la administración de BAL había un aumento en la excreción del arsénico que correspondía a un 40 %, llegando a registrar aumentos del 100 %. La máxima cantidad de arsénico recogida correspondía a las cuatro primeras horas, y más especialmente, a las tres y cuatro horas subsiguientes a la inyección del ditiol.

HEUSGHEM, MIGNOLET, VIVARIO y BACQ (64) observaron aumento de la cantidad de arsénico en orina tras la administración de BAL en un caso que presentaba leucopenia por la administración de estovarsol.

CLEMENT (23) mostró un gran aumento en la eliminación de arsénico en un caso de polineuritis arsenical de etiología criminal, que fue tratada con BAL, señalando DEROBERT (39) que en todas las polineuritis

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

sospechosas de tener esta etiología el tratamiento de prueba con BAL, la confirmará si aumenta la cantidad de arsénico excretado.

RIKER y ROSENFELD (127) han demostrado experimentalmente que tras la inyección de BAL, aumenta la concentración del arsénico sanguíneo, y precisamente la máxima concentración hemática hacia las dos horas coincide con el nivel más alto en el arsénico urinario hallado por WEXLER y EAGLE, que es de las 2 a 4 horas después de haber sido aplicado el BAL, deduciéndose que el ditiol efectúa un traslado del arsénico de los tejidos a la sangre, lo que facilita su eliminación.

STOCKEN y THOMPSON (151) pudieron observar la movilización del arsénico de la piel de las ratas, que habían pincelado con lewisita, apreciando que era mucho menor la cantidad existente a las 48 horas en los animales tratados con BAL, que en los testigos.

Toxicidad.—Estos mismos autores (150) quisieron comprobar, antes de aplicar el BAL en clínica, la toxicidad que pudiera tener, dando como resultado de sus experiencias las siguientes D. L. 50 por kgr. de peso de ratas, según la vía de administración. Percutánea, de 2 a 3 gr.; intraperitoneal, de 100 a 113 mgr.; intramuscular, 113 mgr.

Las dosis letales originaban temblores, convulsiones y en estado agónico espasmo de la pared abdominal, no ocurriendo el óbito, excepto en raras ocasiones, antes de las 72 horas de administrado el ditiol. Con las dosis subletales, también apreciaban convulsiones, que ocurrían una o dos horas después de la inyección.

Si la cantidad administrada era $1/3$ ó $1/4$ de la dosis letal, era posible reiterarla cada 3 ó 4 horas sin que se presentasen síntomas graves o duraderos.

DURLANCHER y colaboradores (44) vieron que la administración de dosis subletales de BAL a ratas, ratones, conejos y cobayos va seguida de una apatía inicial acompañada de lagrimeo, blefarospasmo y edema conjuntival. Los perros presentaban, además, frecuentemente náuseas y vómitos. Estos síntomas regresaban pronto; pero si la dosis era más elevada, aparecía temblor muscular, que rápidamente aumentaba, apreciándose convulsiones tónicas y clónicas; en esta fase convulsiva algún animal se recobraba, pero en la mayoría se observaba respiración rápida, aumento del número de contracciones cardíacas, alternando con convulsiones repetidas y muerte.

Estas convulsiones no eran motivadas por la hipoglucemia, pues se

presentaban cuando la glucemia aún no había disminuído. Creían que era de origen nervioso subcortical, por las investigaciones electro-encefalográficas, pero no eran periféricas, pues la sección de la médula impedía su presentación. También comprobaron que los conejos anestesiados por vía intravenosa con pentobarbital sódico no sucumbían si la dosis no era muy elevada, y aun en este caso duraban más tiempo que los testigos.

También apreciaron acidosis, originada por la acumulación de ácido láctico en plasma, pero sin ver acetona ni ácido diacético en orina.

Observaron ligera hiperglucemia, seguida de hipoglucemia, pero en este caso la depleción del glucógeno hepático era completa.

GRANDE COVIÁN (59), en perros, observó que aparte de los síntomas oculares iniciales vistos por DURLANCHER, se producían vómitos, defecación y tenesmo rectal. A la dosis de 40 mgr. por kgr. muestran gran irritabilidad, moviéndose con notable inquietud, pero sin llegar a presentar cuadros convulsivos, aunque sí contracciones de grupos musculares aislados en algunos casos.

En gatos, MODELL y colaboradores (101) vieron que los síntomas iniciales son: parpadeo, lagrimeo, edema conjuntival, blefarospasmo y salivación. Si la dosis es mayor se produce depresión respiratoria, edema pulmonar y convulsiones.

De estos síntomas, la salivación y el lagrimeo son originados por intermedio del parasimpático, siendo el edema conjuntival y el blefarospasmo independiente del BAL, eliminado con las lágrimas.

Cuando el BAL era inyectado por vía intravenosa a los gatos, dieron como D. L. 50 para esta especie, la de 0'032 cc. del ditiol, sucumbiendo los animales a la dosis fatal, dentro de las cuatro primeras horas, aunque una terminación letal puede presentarse varios días después. En la autopsia de estos animales lo único que se apreció fue edema y hemorragias petequiales de localización pulmonar.

El BAL administrado por vía intramuscular a la dosis adecuada a la especie humana puede originar náuseas, cefaleas y dolores, más o menos difusos, sobre todo, musculares y articulares; también puede experimentar sensación de quemadura en la boca y ojos, constricción torácica y ansiedad. El examen revela a menudo taquicardia e hipertensión, habiendo apreciado WEXLER (173) y colaboradores que de 18 hombres inyectados con BAL, en 10 se elevó la presión sanguínea, que volvió a la normalidad a las dos horas.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Según MODELL (102) la mínima dosis de BAL que inyectada al hombre puede originarle síntomas tóxicos es de 3 a 5 mgr. por kgr. de peso; si la dosis es de 8 mgr. le origina marcada sintomatología, pero es completamente reversible al cabo de una a dos horas; la dosis de 5 mgr. por kilogramo se puede administrar cada tres horas sin acumulación notable.

Muy interesante resulta la apreciación de RUSELL y colaboradores (135), que creen que los síntomas de la intoxicación por el ditiol son idénticos a los de la tetania latente. Esta no se originará por alcalosis, pues DURLANCHER había hallado que el empleo de altas dosis de BAL originaba acidosis. RUSELL, en 11 pacientes que inyectados con BAL presentaron intolerancia, hizo un estudio químico seriado en sangre del calcio, magnesio, potasio y sodio, apreciando una variación: En el calcio, del 10 %; en el magnesio, del 11 a 65 %; en el sodio, del 3 %, y en el potasio, del 2 %. Dedujo de esto que el BAL se uniría con el magnesio, logrando su expulsión del organismo, o bien unido al BAL permanecer en él, pero convertido en un compuesto sin actividad; originándose un desequilibrio iónico entre calcio y magnesio, de un lado, y de otro, sodio y potasio, que sería el responsable de la tetania.

CHEYMOL y LECHAT (31) atribuyeron la toxicidad del ditiol a su gran poder reductor.

TYE y SIEGEL (160) recomiendan administrar 25 mgr. de sulfato de adrenalina por vía oral una hora antes de la inyección del BAL, para prevenir las molestias que se pueden presentar en enfermos susceptibles y para combatir el cuadro tóxico o'6 mgr. de la misma sustancia por vía subcutánea.

Según DEROBERT (39) los barbitúricos son eficaces a gentes contra las reacciones generales graves que se observan a veces con el empleo del BAL.

Hay que tener en cuenta antes de la administración de este ditiol, el estado de la función hepática, pues CAMERÓN, BURGESS y TRENWITH (10) han demostrado en conejos, a los que provocaban lesiones hepáticas con tetracloruro de carbono, que el dimercaprol les originaba unos accidentes tóxicos, que no presentaban los testigos; a otro lote de conejos les lesionaron la función renal y no pudieron apreciar ningún aumento en su toxicidad, salvo cuando la detención renal era completa o casi completa, en que se observó una ligera disminución de la tolerancia al BAL,

siendo esto muy interesante, pues permite su aplicación en las nefritis mercuriales.

Resulta de interés para su aplicación terapéutica el tiempo que tarda el BAL en ser eliminado, habiéndose preocupado de este asunto STOCKEN y THOMPSON (151) y posteriormente estos mismos autores con SPRAY (148); pero los resultados más interesantes fueron obtenidos por PETERS, SPRAY, STOCKEN y colaboradores (121), cuando consiguieron sintetizar el BAL con azufre radioactivo, viendo que la mayor concentración se obtenía en riñón, hígado e intestino delgado, seguramente debido a su eliminación por la orina y la bilis. También pudieron apreciar que en sangre, las dos primeras horas después de la inyección había un 5 % del S₃₅ administrado, que descendía a la mitad en la siguiente hora, y luego disminuía rápidamente durante las 5 horas siguientes.

Actualmente se utiliza para la administración del BAL, su solución en aceite de cacahuete, al que se ha adicionado dos partes de benzoato de bencilo por cada una de BAL; una vez verificada la solución, se puede envasar en ampollas y esterilizar a 120° C. En las ampollas de procedencia americana, el BAL va en solución al 10 %; en las inglesas y españolas existentes en el comercio, al 5 %.

El BAL no se puede emplear disuelto en agua porque se oxida fácilmente y, además, no se puede esterilizar; no usándose ya el propileno-glicol como solvente por ser su aplicación local muy irritante.

Dosis.—La dosis a utilizar, según los americanos, es 2'5 mgr. por kilogramo de peso, pudiendo llegar a 4 mgr. según la gravedad del caso, pues a esta dosis sólo origina ligeros trastornos, siendo la vía de administración intramuscular. Se puede reinyectar cada 4 ó 6 horas.

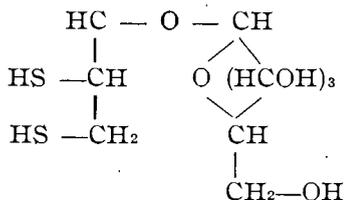
El BAL tiene el inconveniente de su toxicidad y, por lo tanto, tiene que ser usado en cantidades relativamente pequeñas y, además, en algunas intoxicaciones tiene que ser aplicado muy pronto para que se aprecie efecto beneficioso; con el fin de obviar estos inconvenientes han sido ensayados diversos ditioles por distintos investigadores. Así, GUZMÁN BARRÓN (61) comprobó la acción de varios ditioles para reactivar la succinico-oxidasa de la musculatura pectoral del pichón inhibida por diversos metales pesados; CHENOWETH, MODELL y RIKER (28) estudiaron la acción farmacológica de nueve ditioles, además del BAL, y también GILMAN, PHILIPS, ALLEN y KOELLE (56) efectuaron un estudio comparativo; pero el único interesante es el que dos años después de introducido el BAL,

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

obtuvieron DANIELLI y colaboradores (33 y 34), de Cambridge; este compuesto era el denominado por ellos *Bal-Glucósido* o *Bal-Intrav*.

Tenían la idea que el antídoto ideal contra la lewisita debía reunir las siguientes condiciones: Primera, ser atóxico; segunda, ser difusible en todo el sistema circulatorio; tercera, que impidiese el tránsito presente en sangre a las células; cuarta, que fuese capaz de eliminar el tóxico de las células atacadas, y quinta, que el compuesto resultante de la combinación del antídoto con el arsenical fuese de eliminación rápida.

Investigaron varios compuestos y el que resultó más eficaz fue el *Bal-Glucósido*, cuya fórmula es:



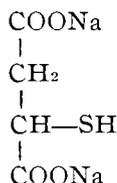
Experimentalmente, comprobaron que la D. L. 50 para las ratas era de 7'5 gr. por kgr. Su difusión en los tejidos era muy lenta, de modo que se distribuía casi exclusivamente en sangre; su excreción por el emuntorio renal era rápida.

Era capaz de proteger a los conejos contra tres o cuatro D. L. 50 de lewisita, siempre que se administrase a la dosis de 1'5 gr. por kgr. de peso, cuando no tardaba más de 4 horas en ser aplicada después que el arsenical, debiéndose repetir las inyecciones de *Bal-Intrav* cada seis horas. Si la aplicación de éste se demoraba seis horas, únicamente sobrevivían el 50 % de los animales, suponiendo que esto se debería a una mayor dificultad para neutralizar el arsénico intracelular. Se les ocurrió que si inyectaban un ditiol más difusible a través de las membranas celulares, tal como el ditioglicerol, éste había de acelerar la eliminación del tóxico intracelular, actuando como transportador de arsénico entre el protoplasma celular y el *Bal-Intrav* presente en la sangre; comprobaron que la combinación de 4 mgr. por kgr. de BAL, y 1 a 1'5 gr. de *Bal-Intrav* redujo la mortalidad al 25 %. Este resultado no lo obtenían si inyectaban solamente BAL.

MC. CANCE y WIDDOWSON (94) han usado el *Bal-Intrav* en personas

sin apreciar molestias, aun a dosis masivas de 100 mgr. por kgr. de peso, hallando un aumento en la excreción de zinc y cobre en la orina.

Recientemente, los autores franceses han preconizado el empleo del *tiomalato disódico* ó 3606 R. P., que según DAGUET (32) es un polvo granuloso, blanco, ligeramente violáceo, muy soluble en el agua, poco en el alcohol metílico y etílico; en la acetona también resulta poco soluble e insoluble en el éter, cloroformo y benceno. Su fórmula desarrollada es la siguiente:



MEIDINGER (96), en el curso de sus estudios sobre los medios de protección contra los accidentes oculares originados por los compuestos de mercurio, comprobó un efecto protector del tiomalato disódico superior a los otros tioácidos homólogos. Esto le incitó a buscar si esta acción protectora se extendería a la intoxicación mercurial, arsenical, saturnina, y por el tetracloruro de carbono, provocada en conejos, observando en todas éstas mejor efecto que con el BAL. En la intoxicación por arsénico el compuesto que utilizó fue el novarseno-benzol.

También comprobó que a la dosis de 6 mgr. por 100 gr. de peso en las ratas tenía una marcada acción diurética.

En clínica ha sido utilizado en un caso de intoxicación arsenical crónica por DEGOS y colaboradores (35), los cuales inyectaron al paciente tres días penicilina; después, tres días, tiomalato disódico, y posteriormente, durante otros tres días, BAL. Dosificaron la cantidad de arsénico que existía en orina un día antes y después de administrar la droga, apreciando que todas aumentaban la cifra de arsénico existente en orina, pero este aumento no era uniforme, siendo la mayor eliminación obtenida la administración de penicilina, siguiéndole en sentido decreciente el BAL y tiomalato. Sugieren estos autores que estos resultados son debidos a que la penicilina fue el primer medicamento utilizado y por eso desplazaría el arsénico menos fijado. El BAL, que fue utilizado en último lugar, originó mayor eliminación del arsénico que el tiomalato.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

WATRIN y colaboradores (197) han obtenido buen resultado en casos de eritrodermia post-salvarsánica cuando han utilizado tiomalato disódico a la dosis diaria de 2 gr. por vía intravenosa, recomendando para evitar accidentes diluirlo en 10 a 15 cc. de suero fisiológico y practicar su inyección muy lentamente.

En cambio, DELGAS (36), en el tratamiento de las intoxicaciones por arsenito de sodio, ha comprobado que no aumentó el porcentaje y el tiempo de sobrevivencia de los animales de experiencia, teniendo la impresión que su empleo resulta más bien perjudicial.

La dosis a emplear oscila, según la gravedad del caso, entre 1 gr. diario y 2 gr. cada seis horas, disminuyendo esta última dosis a medida que mejora la sintomatología.

Se puede administrar por vía venosa disolviéndolo en suero fisiológico e inyectándolo lentamente; si se emplea por vía intramuscular resulta ligeramente doloroso, a pesar de que la casa preparadora le adiciona novocaína.

APORTACIÓN PERSONAL

En el estudio que hemos hecho de la intoxicación arsenical y su tratamiento con diversos antidotos, hemos de destacar la escasa bibliografía existente sobre la influencia que dichas drogas ejercen sobre la localización cualitativa y cuantitativa del tóxico en las vísceras.

Se nos planteaba así el problema de las posibles modificaciones que estos tratamientos pudieran imprimir a los postulados básicos de la investigación toxicológico-legal del arsénico. En efecto, tales antidotos, con su acción movilizadora del arsénico visceral, podían hacer disminuir la cantidad del mismo en términos tales que el hallazgo no permitiera sentar el diagnóstico de intoxicación, confundiéndose con las cantidades que normalmente se encuentran después de un tratamiento por preparados arsenicales. Además, quedaba asimismo la incógnita de las diferencias de localización en las distintas vísceras, que podía ser o no la misma que suele ocurrir en las intoxicaciones no tratadas.

Estas han sido las interrogantes que nos hemos planteado y cuya investigación constituye nuestra aportación personal en esta Memoria. Creímos que su resolución podía tener un evidente interés médico-legal. Ya hemos hecho constar que las intoxicaciones arsenicales, accidentales, suicidas y criminales no constituyen un recuerdo histórico, sino una palpitante actualidad. La cultura médica de la actual generación, al tanto de las adquisiciones modernas, hace que sean sometidos los casos de supervivencias, incluso cortas, a los tratamientos antidoticos recientes; si posteriormente el intoxicado fallece, se le plantea al Juez, al Perito Toxicólogo y al Médico Forense, el problema de relacionar los hallazgos del análisis químico de las vísceras con el delito que se investiga. ¿Cómo conectar estos

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

hallazgos con la realidad de una intoxicación si se carece en la literatura científica de datos concretos acerca de esta cuestión?

A llenar este vacío hemos querido aportar nuestro esfuerzo personal constituyendo esta Memoria los resultados de nuestras investigaciones al respecto que creemos pueden facilitar la resolución de tal problema.

Dividimos esta parte para mayor claridad en dos apartados :

En el primero expondremos las técnicas utilizadas en nuestros trabajos, para la dosificación del arsénico y la pauta seguida en las intoxicaciones experimentales de los animales utilizados en nuestros trabajos. En el segundo detallaremos ordenadamente los resultados obtenidos en el tratamiento con los antidotos modernos del arsénico. Finalmente, tras de resumir y considerar estos resultados, expondremos las conclusiones que hemos obtenido.

Nuestros resultados se refieren concretamente al hiposulfito, Rongalita y 2-3 dimercapto-propanol (BAL), utilizado este último aisladamente y en combinación con la hialuronidasa, por las consideraciones que más adelante expondremos. Hemos lamentado vivamente no haber podido extender este estudio al tiomalato disódico y al BAL-INTRAV, que, pese a las reiteradas gestiones que hemos intentado, no hemos podido conseguir por ser productos que no habían traspasado la fase experimental, no fabricándose industrialmente en la época en que se ha hecho este trabajo.

Como complemento añadiremos el protocolo de todas las experiencias realizadas, cuyo estudio es lo que constituye la segunda parte de la aportación personal y que representa la garantía de nuestras conclusiones.

DOSIFICACIÓN DEL ARSENICO

Para proceder a este estudio planteado, el primer problema que se nos presentó y que tuvimos que resolver fue lograr una técnica que nos permitiese dosificar las pequeñas cantidades de arsénico que teníamos que hallar en las vísceras, dado el tamaño de éstas, ya que los animales con los que íbamos a trabajar eran cobayos; pues ocurría que las técnicas clásicas carecían de la sensibilidad deseada, y las modernas y depuradas adolecían del inconveniente de la complejidad o ser necesarios utillajes no habituales en los laboratorios de Medicina Legal.

La mayor parte de los métodos seguidos en la investigación y dosificación del arsénico se fundan en la transformación de éste en hidrógeno arseniado.

El ulterior tratamiento del mismo permite clasificarlos en tres grupos: Primero, descomposición del hidrógeno arsenical por el calor; segundo, métodos en que se aprovecha la propiedad que tiene el hidrógeno arsenical de originar manchas sobre papeles reactivos para deducir de su intensidad la cantidad de arsénico en la solución problema; tercero, hacer burbujear el hidrógeno arsenical en un reactivo.

El grupo primero tiene numerosas causas técnicas de error; por otro lado, la dosificación del arsénico en balanzas de precisión o por apreciación de la densidad del anillo comparándola con tubos testigos, hacen la lectura molesta o poco exacta.

Los métodos incluidos en el segundo grupo tienen el defecto de la subjetividad de la valoración, que hace variar los resultados según el investigador.

Los métodos del tercer grupo son, en líneas generales, los más exactos,

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

aunque existen notables diferencias a este respecto entre los distintos propuestos. Suelen ser bastante complejos, requiriendo un previo adiestramiento por parte del operador; dicha relativa complejidad resulta, no obstante, compensada por la sensibilidad y objetividad de la titulación.

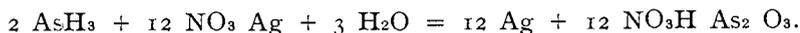
Esta exactitud en los resultados, junto con la parquedad del material necesario, nos inclinó por un método de este último grupo.

Los reactivos utilizados para hacer burbujear la arsenamina han sido: el bicloruro de mercurio, el yodo y el nitrato de plata.

En los ensayos preliminares utilizamos el método de MERVILLE y DEQUIDT (98) que consiste en hacer barbotear la arsenamina en una solución de yodo N/20, a razón de dos burbujas por segundo durante seis horas; después se añade reactivo de Bougault en exceso, se calienta durante media hora y se centrifuga; después se decanta, se lava el precipitado con agua destilada caliente y se vuelve a repetir la decantación y lavado dos veces más. El arsénico metaloideo precipitado se hace reaccionar, en medio clorhídrico, con yodo N/100, y a continuación se titula el exceso de yodo con tiosulfato N/500.

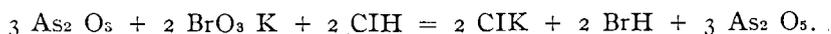
Este método, en nuestras experiencias, no nos dio resultado, además de ser sumamente enojoso por la duración y por las numerosas manipulaciones a realizar.

Como consecuencia del fracaso obtenido, tras reiteradas pruebas con la solución de yodo como líquido a reaccionar con la arsenamina, empezamos a investigar la recogida del arsénico con el nitrato de plata, el cual, en presencia de la arsenamina, reacciona de la siguiente manera:



La valoración del arsénico que ha reaccionado se puede llevar a cabo por muchas vías, pero nosotros procedimos a la titulación directa del anhídrido arsenioso, dándonos mal resultado la titulación yodométrica con el almidón por indicador, según el método de ALLCROFF y GREEN (1), porque el viraje quedaba enmascarado por el yoduro de plata que iba precipitando conforme se adicionaba la solución de yodo.

Por esto, GIBBERT y nosotros (57) procedimos a la titulación del anhídrido arsenioso con bromato potásico, que reacciona en medio ácido de la siguiente manera:



Tan pronto como todo el anhídrido arsenioso se ha oxidado a anhídrido arsénico, la primera porción de bromato potásico que se añada origina separación de bromo :



El bromo liberado oxida a su vez al indicador naranja de metilo previamente agregado, que se decolora indicando el fin de la reacción. Cuando, como en nuestro caso, las cantidades de arsénico son mínimas conviene agregar unos centigramos de bromuro potásico para asegurar la liberación del bromo inmediatamente tras de la primera porción en exceso del bromato potásico.

En la reacción anterior el bromato potásico cede tres átomos de oxígeno divalente, mientras que el anhídrido arsenioso toma dos átomos de oxígeno para pasar a anhídrido arsénico. La equivalencia será, por tanto :

$$\frac{\text{BrO}_3 \text{ K}}{6} = \frac{\text{As}_2 \text{ O}_3}{4} \text{ y, por tanto,}$$

$$1.000 \text{ c. c. de BrO}_3 \text{ K, N} = \frac{\text{As}_2 \text{ O}_3}{4} \text{ y}$$

$$1.000 \text{ c. c. de BrO}_3 \text{ K, O, OI N} = \frac{\text{As}_2 \text{ O}_3}{400} = \frac{197'96}{400} = 0'4949 \text{ gr.}$$

Por consiguiente :

$$1 \text{ c. c. de BrO}_3 \text{ K } 0'01 \text{ N} = 0'4949 \text{ mgr. de As}_2 \text{ O}_3.$$

O, referido directamente a arsénico, mediante un cálculo análogo :

$$1 \text{ c. c. de BrO}_3 \text{ K } 0'01 \text{ N} = 0'3745 \text{ mgr. de As.}$$

La técnica seguida por nosotros comprende tres tiempos sucesivos :
Destrucción de la materia orgánica, reacción y titulación.

a) Destrucción de la materia orgánica. En este trabajo hemos utilizado primeramente el método sulfo-nitro-perclórico de KAHANE (74), pero lo abandonamos por no obtener grandes resultados y ser de ejecución molesta. Posteriormente acudimos al método sulfonítrico de DENIGES (37), pero sin adición de permanganato, y con él se han llevado a cabo la des-

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

trucción de todas las vísceras de los cobayos en los que hemos investigado. Las vísceras se colocan en un matracito de cuello largo, a cuya boca se adapta un refrigerante de reflujo para evitar pérdidas. Se añade el doble de su peso de ácido nítrico concentrado y se calienta suavemente al principio, y cuando ya ha empezado a disminuir la espuma que se forma, con mayor intensidad. Las vísceras se disgregan y se convierten en un líquido amarillento; en este momento se añade ácido sulfúrico concentrado en un volumen mitad del que se usó de ácido nítrico. Se sigue calentando hasta ennegrecimiento del líquido y emisión de humos blancos, y entonces se añade algún centímetro cúbico más de ácido nítrico; instantáneamente se desprende un torrente de vapores nitrosos y se decolora el líquido; se sigue calentando hasta nuevo ennegrecimiento y emisión de humos blancos, en cuyo momento añadimos nuevamente ácido nítrico y repitiendo una vez más si el líquido vuelve a ennegrecerse. La operación queda terminada cuando el líquido emite vapores blancos durante un par de minutos sin ennegrecerse.

En nuestras experiencias se invertía, como máximo, treinta o cuarenta minutos en la destrucción del hígado de los cobayos, siendo en las restantes vísceras mucho menor el tiempo empleado.

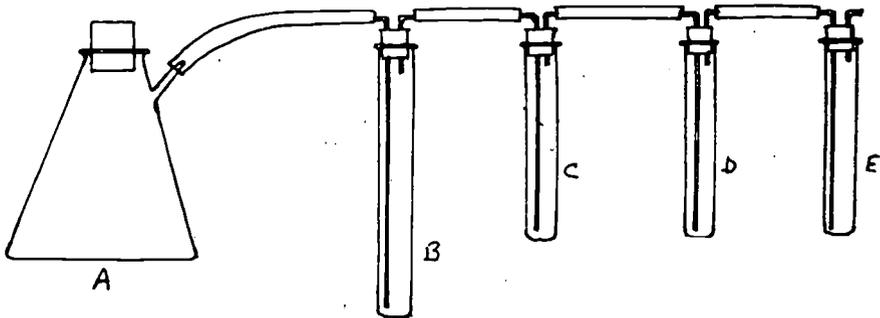
b) Reacción propiamente dicha. Los reactivos necesarios son:

- 1) Granalla de zinc, exenta de arsénico.
- 2) Acido sulfúrico concentrado, que no contenga arsénico.
- 3) Cloruro estannoso al 40 % en clorhídrico concentrado.
- 4) Sulfato de cobre al 5%.
- 5) Acetato de plomo al 2%.
- 6) Nitrato de plata, N/50.

El líquido resultante de la destrucción es adicionado a 85 c. c. de agua destilada, completando entonces el volumen hasta 100 c. c. con ácido sulfúrico concentrado. De esta manera queda una solución del problema en ácido sulfúrico al 15%. Con el fin de evitar esta adición de sulfúrico al líquido resultante de la destrucción, cuando ya teníamos adquirida la práctica de este método, en lugar de adicionar un volumen mitad de sulfúrico respecto al nítrico utilizado en la destrucción, añadíamos desde el primer momento 15 c.c. de ácido sulfúrico concentrado, con lo que la destrucción resultaba aún más rápida. Se transfieren los 100 c. c. de la solución problema a un matraz de Kitasato de unos 500 c.c. de capacidad; se

dejan caer 10. gotas de solución de cloruro estannoso y 2 gotas de la de sulfato de cobre, que catalizan la reacción regulando el desprendimiento de hidrógeno; se añaden entonces de golpe 25 gr. de granalla de zinc, tapando rápidamente con un tapón de goma que se ajusta fuertemente.

Con anterioridad se ha conectado la tubuladura lateral del matraz de Kitasato con los tubos de burbujeo, tal como se ve en la figura.



El tubo B, mayor que los otros, se llena hasta su mitad, aproximadamente, con la solución de acetato de plomo destinada a absorber el SH_2 que haya podido producirse por reducción del ácido sulfúrico; en cada uno de los restantes —C, D y E—, que son simplemente tubos de ensayo ordinarios, se colocan 4 c. c. de la solución de nitrato de plata N/50.

El desprendimiento de hidrógeno en el matraz A es muy rápido, pero no tumultuoso, viéndose como va burbujeando en los cuatro tubos. El contenido del tubo B ennegrece por la formación del sulfuro de plomo, y en los otros tres tubos se ve también un ennegrecimiento debido a la precipitación de la plata reducida, que es tanto más intenso cuanto mayor cantidad de arsénico tenía la muestra. En los casos en que dicha cantidad es muy baja, sólo se ennegrece el tubo C, no haciéndolo más que en pequeña proporción el tubo D y nada el E.

A los veinte minutos ya se ha desprendido todo el arsénico que hubiere en la viscera y puede procederse a separar los tubos, recogiendo el contenido de C, D y E en un vaso de precipitado para proceder al tercer tiempo.

- c) Titulación, Reactivos necesarios.
- 1) Acido clorhídrico concentrado.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

- 2) Anaranjado de metilo al 0'1%.
- 3) Bromuro potásico, exento de bromato, al 10%.
- 4) Bromato potásico, 0'01 N. Ha de ser puro, no conteniendo nada de iones de bromuro, lo que se comprueba acidulando fuertemente una solución al 1% y añadiendo una gota de anaranjado de metilo. Según KOLTHOFF, la coloración rosada debe persistir por lo menos dos minutos. La solución 0'1 N. se prepara disolviendo 2'7837 gr. de bromato potásico en un litro de agua destilada, y de ésta se obtiene la solución 0'01 N.

El líquido procedente del segundo tiempo se acidula con 1'5 c.c. de ClH concentrado, se añaden 2 gotas de la solución BrK y 2 gotas más de la solución de anaranjado de metilo como indicador. El líquido toma una coloración rojo-anaranjada.

Ahora se va añadiendo poco a poco la solución de bromato potásico con microbureta, agitando en sentido circular, sin demasiada energía. Al final de la reacción conviene añadir el bromato muy lentamente. La decoloración completa indica el fin de la reacción.

Los cálculos, como ya hemos visto, se hacen partiendo de la equivalencia química del bromato potásico.

1 c. c. de BrO_3K , 0'01 N = 0'4949 mgr. de As_2O_3 ; ó

1 c. c. de BrO_3K , 0'01 N = 0'3745 mgr. de As

El viraje es sumamente neto, proporcionando esta técnica, tal como la hemos descrito, una recuperación de arsénico un 3 %, aproximadamente, por debajo de la cifra real del arsénico existente en las vísceras.

VÍAS Y TÉCNICAS SEGUIDAS EN LA ADMINISTRACIÓN DEL ARSÉNICO Y LOS ANTÍDOTOS

En este trabajo hemos utilizado como animal de experimentación el cobayo, habiendo recaído nuestras observaciones en un total de 74 animales, distribuidos en 5 grupos. El primero, constituido por los animales testigos, que fueron intoxicados por arsénico y no se trataron para que sirvieran de término de comparación. Los restantes grupos están formados por los que tras la intoxicación fueron tratados por los antídotos: Tiosulfato, metanal-sulfoxilato sódico, BAL, y esta última droga adicionada de hialuronidasa.

El compuesto arsenical elegido para obtener los envenenamientos fue el de más pura tradición toxicológica: el anhídrido arsenioso. Respecto a la dosis a utilizar la bibliografía consultada nos proporcionó los siguientes datos: ROUYER (133) halló, en experimentación animal, que administrando anhídrido arsenioso a la dosis de 3 mgr. por Kgr. de peso ocurría la muerte siempre en ocho horas; si la dosis era de 2'5 mgr. la muerte ocurría de 24-25 horas después de la ingestión. La absorción de 0'6 mgr. por Kgr. originaba accidentes no mortales.

Más interesantes resultan las investigaciones de BROUARDEL (13) que revelan las variaciones en el grado de toxicidad según la vía de penetración del tóxico, la especie y la edad del animal; obtuvo los siguientes resultados en el cobayo: la dosis mínima mortal de ácido arsenioso por 100 gramos de peso era, en inyección intraperitoneal, 1'6 mgr.; en inyección subcutánea, 1'3 mgr., y si era introducido por vía digestiva los resultados eran poco constantes, oscilando 2 a 3 mgr.

Ensayos preliminares hechos por nosotros, para tantear la dosis tóxica nos dieron la de 1 mgr. por 100 gr. de cobayo usando la vía intraperi-

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

toneal. Constantemente en los animales testigos hemos obtenido con dicha dosis el «exitus» antes de las 24 horas, excepto en dos hembras gravídicas.

El anhídrido arsenioso lo hemos utilizado en solución al 1 por 1.000 en agua destilada, preparada disolviendo 10r'10 c. c. de solución valorada N/10 de anhídrido arsenioso en 398'90 c. c. de agua destilada. Una vez obtenida la solución se distribuye en ampollas que se esterilizaban y cerraban a la lámpara.

El arsénico fue inyectado a todos los cobayos por vía intraperitoneal, pues presentaba las siguientes ventajas: primero, saber en todo momento el arsénico absorbido, pues no había peligro de expulsión por vómitos y diarreas; segundo, ser el tránsito del arsénico a la sangre y su ulterior distribución muy semejante al que ocurriría si fuese la vía oral la empleada; y tercero, en esta especie animal resulta una vía de administración rápida y cómoda.

Según la dosis de arsénico inyectada se subdivide cada grupo de cobayos en tres lotes: A), al primero se administraba 1 mgr. de anhídrido arsenioso por cada 100 gr. de peso del animal. B), al segundo, 2 mgr. para idéntico peso. C), a los del tercero se les inyectaba 1 mgr. por 100 gr. de peso, pero si alcanzaban las 24 horas después de la primera inyección eran reinyectados con una nueva dosis análoga.

Los antídotos se administraban por distintas vías, según la naturaleza de los mismos. Así, el BAL se administró siempre en inyección intramuscular, utilizando la musculatura de muslo y cadera; la Rongalita fue administrada por vía intraperitoneal o intracardíaca, para poder comprobar si había diferencias apreciables entre ambas y el tiosulfato fue administrado en idéntica forma que esta última.

Con los tres antídotos se procuró establecer criterio respecto al momento más favorable para la administración del mismo, escogiendo como términos de comparación los siguientes: A unos cobayos se les inyectó minutos después de haberlo sido el arsénico; a otros, una hora después; y a otros, dos horas. Todos ellos eran posteriormente reinyectados con el antídoto correspondiente por la misma vía que la vez anterior, tres horas después de la primera.

El lote de animales que en cada grupo era reinoculado con arsénico, después de 24 horas de sobrevivencia era asimismo vuelto a tratar con el antídoto correspondiente y por la vía y dosis de la primera inyección.

En cuanto a la dosis de los antídotos, utilizadas en cada inyección,

han sido las siguientes: Tiosulfato sódico, 8 cgr.; Rongalita, 10 cgr.; respecto al BAL, nuestros primeros ensayos (que no forman parte del protocolo adjunto) lo fueron utilizando la dosis de 7 mgr. por 100 gr. de peso, por constar en la literatura consultada que la dosis L. 50 del BAL en ratas era de 11'3 mgr. para aquel peso, y que cuando ésta disminuía a 9'5 mgr. sólo originaba la muerte del 6'5 % de los animales. En estos ensayos, con gran sorpresa, no conseguíamos ninguna sobrevivencia, lo que después de algunos tanteos nos hizo rebajar aquella dosis a la de 5 mgr. por 100 gr. que fue la definitivamente adoptada. Ahora bien, al practicar la autopsia de los cobayos de este grupo, examinábamos sistemáticamente las zonas de inyección, observando que en muchos casos parte del BAL quedaba aún sin absorber, infiltrado entre las capas de la región. Esto nos hizo pensar, dadas estas dificultades de absorción, en la conveniencia de facilitarla: Habiendo recurrido para ello a la hialuronidasa o factor de difusión de DURAN REYNALS, cuyo resultado podemos ya anticipar, mejoran sensiblemente los del BAL solo. La técnica de esta modalidad de tratamiento fue: Una vez administrado el arsénico, en el momento correspondiente se inyectaba con 0'4 c. c. de una solución recientemente preparada de hialuronidasa que contenía 5 unidades «Schering» por c. c.; por lo tanto, administraban 2 unidades, y sin retirar la aguja se substituía la jeringuilla por otra cargada con la dosis de BAL precisa.

Los productos utilizados en este trabajo han sido:

Anhídrido arsenioso químicamente puro envasado por nosotros en ampollas, a la concentración indicada.

Tiosulfato. Hemos empleado el Sanotión Abelló que viene presentado en ampollas de 2 c. c. en solución al 8 % que resulta isotónica.

Rongalita. El producto químico, puro, de la casa D'HEMIO, que envasamos en ampollas de 5 c. c. a la concentración del 10 %; no retrasándose su aplicación más de cuatro días una vez verificada la solución de la droga.

BAL. Hemos gastado el propatiol Ibys, que viene en ampollas de 4 c. c. de solución oleosa al 5 %.

Hialuronidasa. Hemos usado el Kinaden Schering, que se disolvía en el momento de su administración.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Con cada cobayo se procedió de la misma manera. Los cobayos que morían espontáneamente antes de las 24 horas de la intoxicación formaban un lote aparte; los que llegaban vivos a las 24, a las 48 ó a las 72 horas en las experiencias de supervivencia eran sacrificados por golpe en la nuca.

Se practicaba la autopsia y se recogían las vísceras siguientes: bazo, riñones, encéfalo, corazón, pulmones, hígado y 10 gr. de músculo, que eran pesadas, aisladamente cada una, anotándose su peso. Se destruía cada una de ellas y se procedía a la titulación de arsénico presente mediante las técnicas descritas. Con los resultados obtenidos se han elaborado los cuadros, que incluimos en el apartado siguiente.

RESULTADOS

GRUPO I. DE COBAYOS

Está constituido por los animales testigos inoculados con anhídrido arsenioso y no sometidos a ningún tratamiento para que sirviesen de control.

En este grupo y en los restantes, los resultados se expondrán según el siguiente esquema: Separamos en apartes distintos los de los cobayos inyectados con la dosis por 100 gr. de peso: de 1 mgr., 2 mgr. y 1 mgr., que se reinyectaban nuevamente a las 24 horas otro miligramo.

En cada aparte señalaremos:

1.º La cantidad de arsénico obtenida en la totalidad de vísceras investigadas por nosotros.

Como esta cifra en sí carece de valor, dado la variabilidad de peso de los cobayos (y, por ende, de sus vísceras), lo que obligaba a distintas dosis de arsénico por animal, precisa para mayor claridad y obtener cifras comparativas el calcular un coeficiente que relacione la cantidad de anhídrido arsenioso inyectada y la de arsénico recuperada en las vísceras, coeficiente que de una vez para siempre llamaremos «coeficiente de recuperación» y que calculamos en cada caso mediante la siguiente proporción:

$$\text{Coeficiente de recuperación: } \frac{\text{As recuperado} \times 100}{\text{As}_2 \text{O}_3 \text{ inyectado}}$$

2.º En la primera parte de esta Memoria hemos citado las cantidades dadas por KOHN-ABREST para diferenciar el arsénico normal y el terapéutico, del propiamente tóxico; estas cifras fueron referidas por su autor a la totalidad de vísceras en el hombre, a las que calculaba un peso

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

de 6 Kgr. Para poder contestar al primer interrogante que nos planteamos con motivo de este trabajo procederemos a relacionar el peso de la totalidad de vísceras del cobayo, y la cantidad de arsénico en ellas hallado, con 6 Kgr. de peso, y de este modo obtendremos el arsénico que teóricamente existiría en la totalidad de vísceras de un hombre adulto; a esta última cifra que hallaremos le podemos llamar «equivalente tóxico» y sus valores nos darán la respuesta a dicho interrogante.

3.º En forma de cuadro recogeremos las cantidades de arsénico encontradas en cada víscera, de donde podremos deducir las diferencias de localización del tóxico que produce el tratamiento con cada antídoto. Para mayor claridad, y como las cantidades absolutas vienen expresadas en décimas, centésimas y aun milésimas de miligramo, dada la pequeñez de las vísceras hemos sustituido estos valores por el «coeficiente de reparto visceral», es decir, la cantidad que en cada víscera existe, referida a la total encontrada en el conjunto de las vísceras del mismo cobayo; calculado según la siguiente proporción:

$$\text{Coeficiente de reparto visceral} = \frac{\text{Arsénico en cada víscera} \times 100}{\text{Arsénico en la totalidad de las vísceras}}$$

Estos coeficientes, creemos, prometen obtener una visión más clara de la localización del arsénico en el organismo.

Para mayor brevedad hemos reunido en cada lote los resultados de los cobayos del mismo, de los cuales hemos calculado el promedio, pudiéndose consultar los resultados parciales de cada animal en el protocolo experimental adjunto.

Lote A.—Cobayos inyectados con 1 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso; número de cobayos, cuatro (núms. 1, 4, 7 y 8 del protocolo); todos murieron espontáneamente antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'588 mgr.
Coeficiente de recuperación	14'3
Equivalente tóxico	9'51 cgr.

ADRIÁN SOLER CALVO

Coefficientes de reparto visceral :

Bazo	4'07
Riñones	12'74
Encéfalo... ..	6'80
Corazón	7'59
Pulmones	6'55
Hígado	54'88
Músculos (10 gr.)	7'27

Lote B.—Cobayos inyectados con 2 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso.

Número de cobayos, dos (2 y 3 del protocolo anexo); que no alcanzaron una supervivencia de 24 horas tras su intoxicación.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	1'280 mgr.
Coefficiente de recuperación	18'53
Equivalente tóxico	20'26 cgr.

Coefficientes de reparto visceral :

Bazo	10'90
Riñones	16'21
Encéfalo... ..	5'08
Corazón	5'47
Pulmones	5'61
Hígado	41'85
Músculos (10 gr.)	14'79

Lote C.—Cobayos inyectados con 1 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso, reinyectados con la misma dosis a las 24 horas.

Este lote lo constituyen dos hembras gravídicas (núms. 5 y 6 del protocolo), que fueron los dos únicos, de un total de seis animales, que fueron inyectados a la dosis de 1 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso que alcanzaron después de ser intoxicados una supervivencia de 24 horas, siendo entonces reinyectados con la misma dosis y falleciendo antes de haber transcurrido 48 horas de ser administrado el arsenical por vez primera.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'739 mgr.
Coefficiente de recuperación	10'26
Equivalente tóxico	11'95 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	4'70
Riñones	13'39
Encéfalo... ..	5'56
Corazón	8'20
Pulmones	7'56
Hígado	49'73
Músculos (10 gr.)	10'85

GRUPO II. TRATADOS CON TIOSULFATO

Lote A.—Cobayos inyectados con 1 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso.

a) Muertos espontáneamente antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación:

Ninguno.

b) Sacrificados a las 24 horas de su intoxicación.

El número de cobayos es de cinco (núms. 21, 22, 23, 24 y 50 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'385 mgr.
Coefficiente de recuperación	7'70
Equivalente tóxico	5'16 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	7'35
Riñones	10'90
Encéfalo... ..	7'95
Corazón	5'95
Pulmones	6'68
Hígado	51'69
Músculos (10 gr.)	9'25

c) Muertos entre las 24 y 48 horas de su intoxicación.

ADRIÁN SOLER CALVO

El número de cobayos en que concurre esta circunstancia son tres: los núms. 48, 51 y 52 del protocolo; muriendo los dos primeros espontáneamente, víctimas de la intoxicación, a las 30 y 40 horas, respectivamente, siendo sacrificado el tercer cobayo a las 48 horas de habersele inyectado el arsénico.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'273 mgr.
Coefficiente de recuperación	7'35
Equivalente tóxico	4'26 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	7'16
Riñones	12'88
Encéfalo... ..	8'50
Corazón	13'36
Pulmones	7'24
Hígado	36'76
Músculos (10 gr.)	14'10

d) Muertos entre las 48 y 72 horas de su intoxicación.

Únicamente dos cobayos sobrepasaron las 48 horas (núms. 49 y 53 del protocolo), muriendo el primero de ellos espontáneamente a las 70 horas y siendo el otro sacrificado a las 72 horas.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'199 mgr.
Coefficiente de recuperación	4'43
Equivalente tóxico	3'02 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	13'20
Riñones	12'24
Encéfalo... ..	8'68
Corazón	6'25
Pulmones	7'53
Hígado	40'93
Músculos (10 gr.)	10'80

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Lote B.—Cobayos inyectados con 2 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso.

Número de animales, dos (núms. 28 y 29 del protocolo), los cuales murieron espontáneamente antes de las 24 horas subsiguientes a su intoxicación.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'558 mgr.
Coefficiente de recuperación	5'83
Equivalente tóxico	7'22 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	6'01
Riñones	22'43
Encéfalo... ..	3'82
Corazón	0'43
Pulmones	7'62
Hígado	46'62
Músculos (10 gr.)	13'04

Lote C.—Cobayos inyectados con 1 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso, reinyectados con la misma dosis a las 24 horas. Este lote lo forman cinco animales (núms. 25, 26, 27, 30 y 31 del protocolo), de los cuales, una vez se les practicó la reinyección, ninguno alcanzó una supervivencia de 48 horas con posterioridad al momento en que la primera dosis de arsénico les fue administrada.

Cantidad de arsénico en total de vísceras	0'45 mgr.
Coefficiente de recuperación	5'28
Equivalente tóxico	6'52 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	5'72
Riñones	14'94
Encéfalo... ..	5'85
Corazón	6'66
Pulmones	6'81
Hígado	47'60
Músculos (10 gr.)	12'09

GRUPO III. TRATADOS CON METANAL-SULFOXILATO SÓDICO

Lote A.—Cobayos intoxicados con 1 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso.

a) Muertos espontáneamente antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación. Esta circunstancia concurre en diez cobayos (núms. 54, 55, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 72 y 73 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'404 mgr.
Coefficiente de recuperación	10'87
Equivalente tóxico	7'17 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	6'97
Riñones	14'91
Encéfalo... ..	9'72
Corazón	8'76
Pulmones	9'66
Hígado	34'80
Músculos (10 gr.)	15'80

b) Sacrificados a las 24 horas de la intoxicación. Se hizo esto con cuatro cobayos (núms. 63, 69, 70 y 71 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'345 mgr.
Coefficiente de recuperación	10'02
Equivalente tóxico	5'36 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	5'37
Riñones	14'79
Encéfalo... ..	9'94
Corazón	10'22
Pulmones	12'35
Hígado	30'62
Músculos (10 gr.)	15'98

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

c) Muertos entre las 24 y las 48 horas de su intoxicación. Este aparte lo forman dos cobayos (núms. 58 y 59 del protocolo), muriendo el primero espontáneamente a las 36 horas de su intoxicación y el segundo fue sacrificado a las 48 horas.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'325 mgr.
Coefficiente de recuperación	6'76
Equivalente tóxico	4'73 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	9'54
Riñones	12'62
Encéfalo... ..	8'94
Corazón	15'16
Pulmones	8'31
Hígado	33'70
Músculos (10 gr.)	11'35

d) Sacrificados a las 72 horas de su intoxicación; dos cobayos (números 56 y 57 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'2293 mgr.
Coefficiente de recuperación	3'77
Equivalente tóxico	2'70 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	10'26
Riñones	9'70
Encéfalo... ..	11'58
Corazón	7'98
Pulmones	14'65
Hígado	28'95
Músculos (10 gr.)	16'88

Lote B.—Inyectados con 2 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso; dos cobayos (núms. 60 y 61 del protocolo), que murieron antes de haber transcurrido 24 horas de intoxicación.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'381 mgr.
Coefficiente de recuperación	6'29
Equivalente tóxico	7'39 cgr.

ADRIÁN SOLER CALVO

Coefficientes de reparto visceral :

Bazo	6'05
Riñones	10'06
Encéfalo... ..	9'34
Corazón	15'11
Pulmones	15'87
Hígado	27'01
Músculos (10 gr.)	16'41

Lote C.—Debido al escaso número de cobayos que alcanzaron una supervivencia de 24 horas cuando se les administró 1 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso y fue tratada su intoxicación por Rongalita, no procedimos a reinyectar la misma dosis de arsénico a las 24 horas de la primera, como hemos efectuado con los otros grupos.

GRUPO IV. TRATADOS CON BAL

Lote A.—Cobayos inyectados con 1 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso.

a) Muertos antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

Fueron cuatro los cobayos en que ocurrió esto (núms. 14, 18, 19 y 20 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'487 mgr.
Coefficiente de recuperación	10'44
Equivalente tóxico	5'98 cgr.

Coefficientes de reparto visceral :

Bazo	5'90
Riñones	17'25
Encéfalo... ..	4'38
Corazón	7'22
Pulmones	6'75
Hígado	46'97
Músculos (10 gr.)	11'34

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

b) Sacrificados a las 24 horas de su intoxicación, 2 cobayos (números 9 y 17 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'166 mgr.
Coefficiente de recuperación	4'01
Equivalente tóxico	2'47 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	5'89
Riñones	17'57
Encéfalo... ..	16'25
Corazón	13'17
Pulmones	7'88
Hígado	31'94
Músculos (10 gr.)	6'87

Al llegar a este punto precisa una aclaración para justificar la marcha ulterior. Las esperanzas puestas en la eficacia antidótica del BAL no fueron corroboradas por los resultados obtenidos, ya que los seis cobayos tratados con BAL en el lote A), solamente sobrevivieron 24 horas dos, y de los cuatro inyectados en el lote C) sobrevivieron los cuatro, lo que da un 60 % de supervivencias cuando se les intoxica con la dosis de 1 mgr. por 100 gr. de peso.

Este resultado poco halagador, y en desacuerdo con los datos de la literatura mundial, nos planteó la inquietud de la falta de rápida absorción del BAL que permitiera su acción neutralizante del arsénico. En consecuencia, surgió la conveniencia de continuar las experiencias adicionando al BAL algún principio que facilitara su «difusión», lo que podría mejorar aquellos decepcionantes resultados.

Estos datos experimentales, junto con el hallazgo necrótico de encontrar «in loco» parte del BAL inyectado son los que justifican el asociar al BAL el factor de difusión.

Por ello, las experiencias con BAL, sólo en lo que respecta a la supervivencia de 48 a 72 horas, quedan suspendidas aquí y se realizaron completas con la asociación BAL-hialuronidasa que constituye el quinto grupo.

Lote B.—Cobayos inyectados con 2 mgr. de anhídrido arsenioso por

ADRIÁN SOLER CALVO

100 gr. de peso, dos (núms. 11 y 12 del protocolo), que murieron en el transcurso de las 24 horas siguientes a la intoxicación.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'951 mgr.
Coefficiente de recuperación	14'41
Equivalente tóxico	14'02 cgr.

Coefficientes de reparto visceral :

Bazo	2'12
Riñones	22'31
Encéfalo... ..	3'13
Corazón	4'62
Pulmones	3'28
Hígado	53'01
Músculos (10 gr.)	11'53

Lote C.—Cobayos inyectados con 1 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso, reinyectados con la misma dosis de arsénico a las 24 horas. Constituye este aparte cuatro cobayos (núms. 10, 13, 15 y 16 del protocolo); todos ellos murieron rápidamente tras la inyección de la segunda dosis de arsénico.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'636 mgr.
Coefficiente de recuperación	6'96
Equivalente tóxico	9'01 cgr.

Coefficientes de reparto visceral :

Bazo	4'15
Riñónes	14'44
Encéfalo... ..	6'14
Corazón	4'91
Pulmones	8'05
Hígado	57'91
Músculos (10 gr.)	3'61

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

GRUPO V. TRATADOS CON BAL-HIALURONÍDASA

Lote A.—Cobayos inyectados con 1 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso.

a) Muertos antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación. El número de cobayos en que se dio esta circunstancia es de cuatro (números 33, 44, 45 y 47 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'305 mgr.
Coefficiente de recuperación	7'08
Equivalente tóxico	5'16 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	11'80
Riñones	18'79
Encéfalo... ..	6'22
Corazón	9'54
Pulmones	9'77
Hígado	26'55
Músculos (10 gr.)	17'06

b) Sacrificados a las 24 horas de su intoxicación, cinco cobayos (números 32, 33 (bis), 35, 41 y 43 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'153 mgr.
Coefficiente de recuperación	3'67
Equivalente tóxico	2'41 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	3'62
Riñones	9'64
Encéfalo... ..	11'17
Corazón	15'77
Pulmones	13'85
Hígado	30'29
Músculos (10 gr.)	15'59

ADRIÁN SOLER CALVO

c) Sacrificados a las 48 horas de su intoxicación, dos cobayos (números 40 y 42 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'165 mgr.
Coeficiente de recuperación	2'55
Equivalente tóxico	2'21 cgr.

Coeficientes de reparto visceral:

Bazo	6'47
Riñones	15'77
Encéfalo... ..	16'00
Corazón	13'03
Pulmones	4'88
Hígado	38'71
Músculos (10 gr.)	4'52

d) Sacrificados a las 72 horas de su intoxicación, dos cobayos (números 39 y 46 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'088 mgr.
Coeficiente de recuperación	1'32
Equivalente tóxico	0'94 cgr.

Coeficientes de reparto visceral:

Bazo	12'18
Riñones	19'14
Encéfalo... ..	4'16
Corazón	14'24
Pulmones	12'38
Hígado	23'17
Músculos (10 gr.)	14'54

Lote B.—Cobayos inyectados con 2 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso. Este lote lo forman dos cobayos (núms. 34 y 36 del protocolo). El primero murió a las siete horas de administrársele el arsénico, y el segundo fue sacrificado a las 24 horas.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

a) Muerto antes de las 24 horas de su intoxicación (cobayo número 34 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'347 mgr.
Coefficiente de recuperación	3'67
Equivalente tóxico	4'65. cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	3'16
Riñones	37'75
Encéfalo... ..	3'16
Corazón	11'80
Pulmones	6'32
Hígado	25'91
Músculos (10 gr.)	11'80

b) Sacrificado a las 24 horas. Cobayo núm. 36.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'207 mgr.
Coefficiente de recuperación	1'87
Equivalente tóxico	3'10 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	1'44
Riñones	62'80
Encéfalo... ..	9'17
Corazón	5'34
Pulmones	10'62
Hígado	7'24
Músculos (10 gr.)	3'38

Lote C.—Cobayos inyectados con 1 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso, y reinyectados con la misma dosis a las 24 horas, dos cobayos (núms. 37 y 38 del protocolo). El primero murió a las 14 horas de habersele reinyectado el arsénico, y el segundo fue sacrificado a las 24 horas.

ADRIÁN SOLER CALVO

a) Muerto espontáneamente a las 14 horas de la segunda administración de arsénico. Cobayo núm. 37.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'320 mgr.
Coefficiente de recuperación	3'21
Equivalente tóxico	4'11 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	3'43
Riñones	26'87
Encéfalo... ..	4'68
Corazón	11'56
Pulmones	8'12
Hígado	32'50
Músculos (10 gr.)	12'81

b) Sacrificado a las 24 horas de la reinyección de arsénico. Cobayo núm. 38.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0'174 mgr.
Coefficiente de recuperación	1'74
Equivalente tóxico	2'88 cgr.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo	4'02
Riñones	18'96
Encéfalo... ..	8'62
Corazón	10'91
Pulmones	12'64
Hígado	31'03
Músculo (10 gr.)	12'64

BREVE COMENTARIO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

El análisis de los resultados transcritos en el apartado anterior debe facilitarnos las deducciones correspondientes a los interrogantes que nos habíamos planteado, como hipótesis de trabajo. Siguiendo la subdivisión que para exponer los resultados hemos utilizado, dividiremos este análisis en cuatro secciones: Sobrevivencias, coeficiente de recuperación, equivalente tóxico y coeficientes de reparto visceral.

A) *Sobrevivencias.* En los animales testigos, inyectados con 1 miligramo de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso, se consigue una supervivencia del 33'33 % de los animales intoxicados. Si se les inyecta 2 mgr. por 100 gr. de peso, tanto si es en una sola dosis como si dividida en dos con 24 horas de intervalo, no hay ninguna supervivencia, falleciendo todos los animales.

En los animales tratados, los resultados mejoran en general con todos los antídotos, pero con diferencias entre ellos.

Si el antídoto es el tiosulfato, todos los animales sobreviven en las primeras 24 horas; pero, conforme pasa el tiempo, los resultados reales van empeorando, de forma que de los cinco que se dejaron sobrevivir fallecieron dos antes de las 48 horas; uno se sacrificó en este momento, presentando acusada sintomatología tóxica; otro falleció antes de las 72 horas, y el último, aunque llegó a esta hora lo hizo con gran alteración de su estado general.

En el tratamiento por metanal-sulfoxilato sódico, sobrevivieron 24 horas un 44 %, lo que mejora los resultados testigos, y de los que pasaron este plazo, sólo falleció espontáneamente uno entre las 24 y 48 horas,

sacrificando los otros por golpe en la nuca a las 48 y 72 horas, con un estado general satisfactorio.

De los cobayos tratados por BAL sobrevivieron 24 horas el 60 % lo que mejora notablemente los resultados testigos. La sobrevivencia a las 48 y 72 horas no se comprobó, como ya quedó dicho, porque estos resultados nos parecieron bajos proporcionalmente a las esperanzas puestas en este antídoto, dedicando los animales correspondientes para ser tratados con la asociación BAL-hialuronidasa.

Con esta combinación, los resultados fueron: Sobrevivencia a las 24 horas, 73 %. Sobrevivencias posteriores, todos los animales llegaron a los plazos marcados, teniendo que ser sacrificados mecánicamente.

En resumen: los mejores resultados los concedió el BAL-hialuronidasa, siguiendo a éste el BAL solo y la Rongalita. El tiosulfato, aunque de espectacular resultado en las primeras 24 horas, éste no se consolida, falleciendo una elevada proporción en las horas siguientes. Aunque no hemos realizado experiencias en este sentido, porque no constituían el motivo de nuestro trabajo, suponemos que las reinyecciones de este antídoto deben mejorar los resultados tardíos y sobre todo la asociación del BAL-hialuronidasa con el tiosulfato.

Los resultados del tratamiento con tiosulfato, Rongalita y BAL, que acabamos de resumir, no sufren influencias por el hecho que el antídoto se aplique inmediatamente después de la intoxicación o que se haga una o dos horas después de la misma. Tampoco ha habido variación por la vía de administración en el caso del tiosulfato y de la Rongalita, habiendo intentado la intracardiaca y la peritoneal. En cambio, con BAL-hialuronidasa hemos observado el hecho de que todos los fallecimientos antes de 24 horas corresponden a los cobayos que se trataron inmediatamente después de la intoxicación, sobreviviendo todos en los que el tratamiento se empezó una o dos horas después de la misma, incluso algunos intoxicados con 2 mgr. de anhídrido arsenioso por 100 gr. de peso. Este hecho tal vez encuentre su explicación en una eliminación del BAL más rápida, por lo que no llega a neutralizar todo el arsénico.

Hemos de destacar, como final de este apartado, el hecho de que los cobayos hembras, que al practicarles la autopsia resultaron en estado gravídico, habían soportado la intoxicación arsenical mejor que los otros. No podemos aventurar explicación satisfactoria para ello, pues carecemos de base experimental para confirmarla, pero los hechos así lo han demos-

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

trado. En efecto, en tal estado de gestación se hallaban los dos únicos animales testigos, de un lote de seis, que, inyectados a la dosis de 1 miligramo por 100 de peso, sobrevivieron; no obstante, reinyectados con la misma dosis a las 24 horas de la primera, fallecieron también. Asimismo, en el grupo de los tratados con Rongalita encontramos tres hembras gravídicas, de las que sobrevivieron dos hasta las 24 horas y falleciendo una con anterioridad. Finalmente, dentro de los cobayos que sobrevivieron 24 horas, tratados con tiosulfato, había igualmente cuatro gravídicas. De todas ellas solamente en una se produjo al aborto por hemorragia retroplacentaria.

B) *Coefficientes de recuperación.* Los coeficientes de recuperación los presentamos en forma gráfica, pues así claramente se reflejan las diferencias entre los animales tratados con cada antídoto. Los dividimos en tres gráficas.

En la primera se ve claramente las diferencias favorables al BAL-hialuronidasa, con el cual se consigue la recuperación más baja del arsénico inyectado, o dicho de otra manera, con el cual se consigue una mayor movilización y eliminación del arsénico visceral. Con todos los antídotos se aprecia asimismo la progresiva disminución del arsénico en las vísceras, conforme aumenta la sobrevivencia, es decir, conforme aumenta el tiempo de eliminación (Gráfica núm. 1).

Cuando aumentamos la cantidad de arsénico inyectada, aumenta la cantidad que se encuentra en las vísceras, pero el coeficiente en relación con el inyectado experimenta algunas variaciones en los animales que fallecen antes de las 24 horas, hallándose una cifra más baja para el tiosulfato y Rongalita que para el BAL solo, diferencia que explica el momento de la muerte. El BAL-hialuronidasa sigue mostrando su superioridad, dando un coeficiente de recuperación más bajo que los demás; cuando los animales sobreviven 24 horas (lo que sólo permite el BAL-hialuronidasa) el coeficiente desciende a la mitad aproximadamente. Todo ello se aprecia claramente en la gráfica núm. 2.

Por último, los animales que han sobrevivido 24 horas y son reinyectados con una nueva dosis de arsénico, se observan diferencias cuantitativas en los coeficientes de recuperación, similares a los anteriores. El BAL-hialuronidasa, como siempre, concede los mejores resultados. Haremos resaltar que no se encuentran en la gráfica datos sobre la Rongalita,

porque no se hizo tal comprobación, dado el escaso número de cobayos que sobrevivían a la primera dosis (Gráfica núm. 3).

C) *Equivalente tóxico.* También aquí vamos a reunir los resultados correspondientes y plasmarlos gráficamente para mayor claridad.

En la gráfica núm. 4 se aprecia el elevado valor de este equivalente en todos los animales que mueren antes de las 24 horas, aunque con diferencias entre los distintos tratamientos. En los animales que se sacrifican a las 24 horas sigue siendo elevado el equivalente tóxico de los tratados con tiosulfato y Rongalita, y desciende notablemente para el BAL, aunque no deja de ser cifra centigramática. Estos valores siguen disminuyendo a las 48 y 72 horas, pero sólo con el BAL-hialuronidasa da en este último plazo una cifra inferior al centigramo, si bien muy próxima a él, 0'94 cgr. (Gráfica núm. 4).

Este equivalente aumenta proporcionalmente cuando se eleva la dosis de arsénico (Gráficas núms. 5 y 6); lo mismo se administra en una sola dosis que si se distribuye en dos con 24 horas de intervalo. En ambos casos, los valores que se obtienen con el BAL-hialuronidasa superan la cifra del centigramo. En el primer caso la cifra más baja es de 3'10 cgr., sacrificando el animal a las 24 horas, y en el segundo, 2'88 cgr., en el mismo momento. Sobrevivencias mayores eran muy difíciles de lograr con estas dosis tan elevadas de arsénico (Gráficas 5 y 6).

D) *Coefficiente de reparto visceral.* El estudio de los coeficientes de reparto visceral del arsénico hallado en los cobayos permite hacer las siguientes consideraciones:

En los animales testigos se encuentra en todos los lotes un notable predominio de localización en el hígado, siguiéndole a notable distancia el riñón (54'88 % en el primero y 12'74 % en el segundo cuando se inyecta 1 mgr. por 100 gr.).

En los tratados por tiosulfato, el hígado acumula igualmente la mayor cantidad de arsénico, también con notable predominio. En segundo lugar se acumula en riñón y músculos, con poca diferencia entre ellos, que al alargarse la sobrevivencia desaparece.

Cuando se utiliza como antídoto la Rongalita, se mantiene el predominio de la localización hepática y le sigue la muscular con porcentaje muy parecido al renal.

Con el BAL, y BAL-hialuronidasa se encuentra asimismo una mayor localización del arsénico en hígado, seguido por el riñón y los músculos.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Ahora bien, los valores obtenidos en general en los animales tratados con cualquiera de los antidotos, permiten observar que descienden los coeficientes de la localización hepática del arsénico en relación con los testigos, aumentando proporcionalmente los valores del hallado en el riñón, aunque sin alcanzar los hepáticos, y ello se acusa más cuanto más elevada sea la dosis de arsénico administrada. Solamente en los animales inyectados con la dosis de 2 mgr. en una sola inyección y tratados con BAL-hialuronidasa se ven valores en el riñón netamente superiores a los hepáticos.

Estos resultados parecen confirmar la teoría de la movilización arsenical por los antidotos, facilitando su eliminación que explicaría su localización, o mejor, su hallazgo en el riñón. Y las diferencias de unos casos a otros vendrían justificadas por la capacidad movilizadora de los distintos antidotos. En este sentido sigue ocupando el primer lugar el BAL, sobre todo asociado a la hialuronidasa, en cuyo caso es imprescindible la investigación del arsénico en el riñón.

Gráfica n° 1

Coeficientes de recuperación

Dosis de As_2O_3 : $1mg \times 100g$ de peso



Horas transcurridas entre la intoxicación y la muerte

Gráfica n° 2

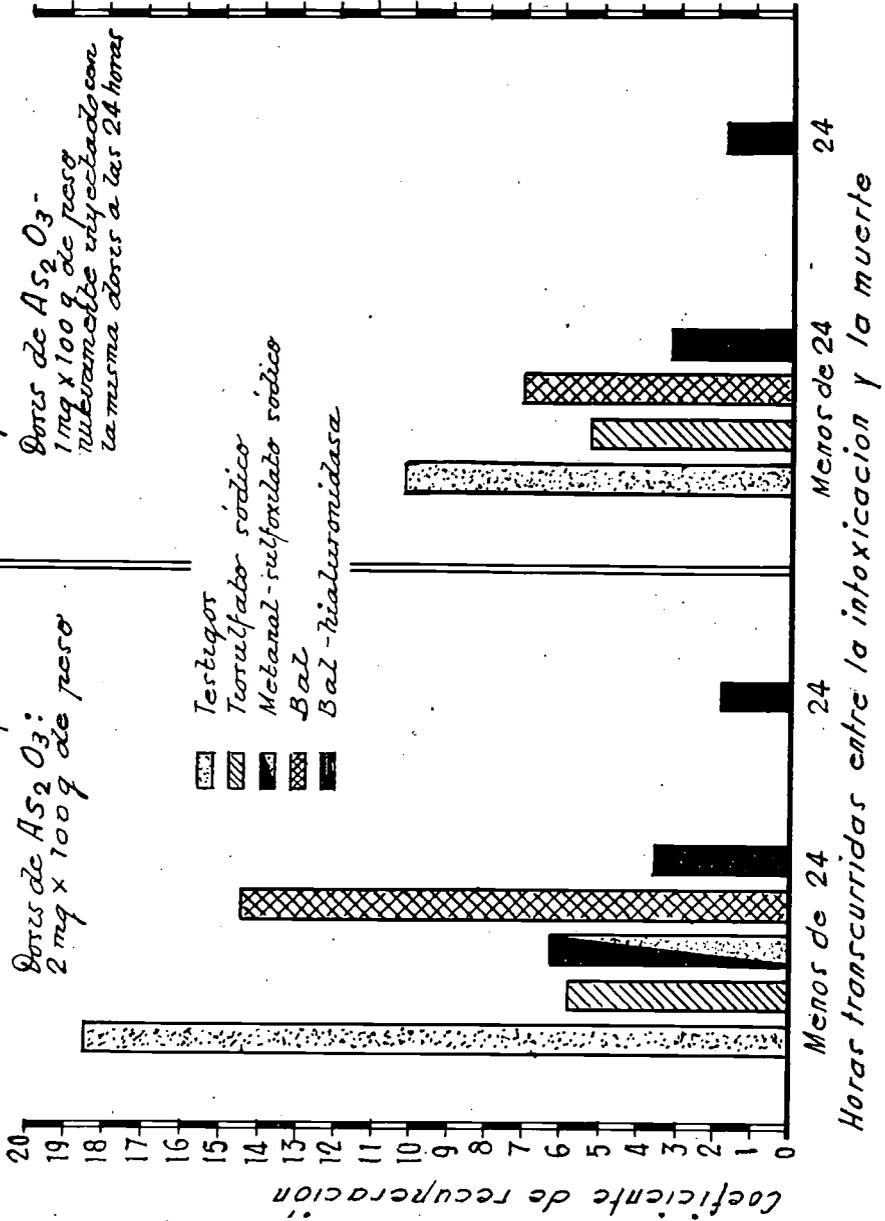
Coefficientes de recuperación

Dosis de As_2O_3 :
2 mg x 100 g de peso

Gráfica n° 3

Coefficientes de recuperación

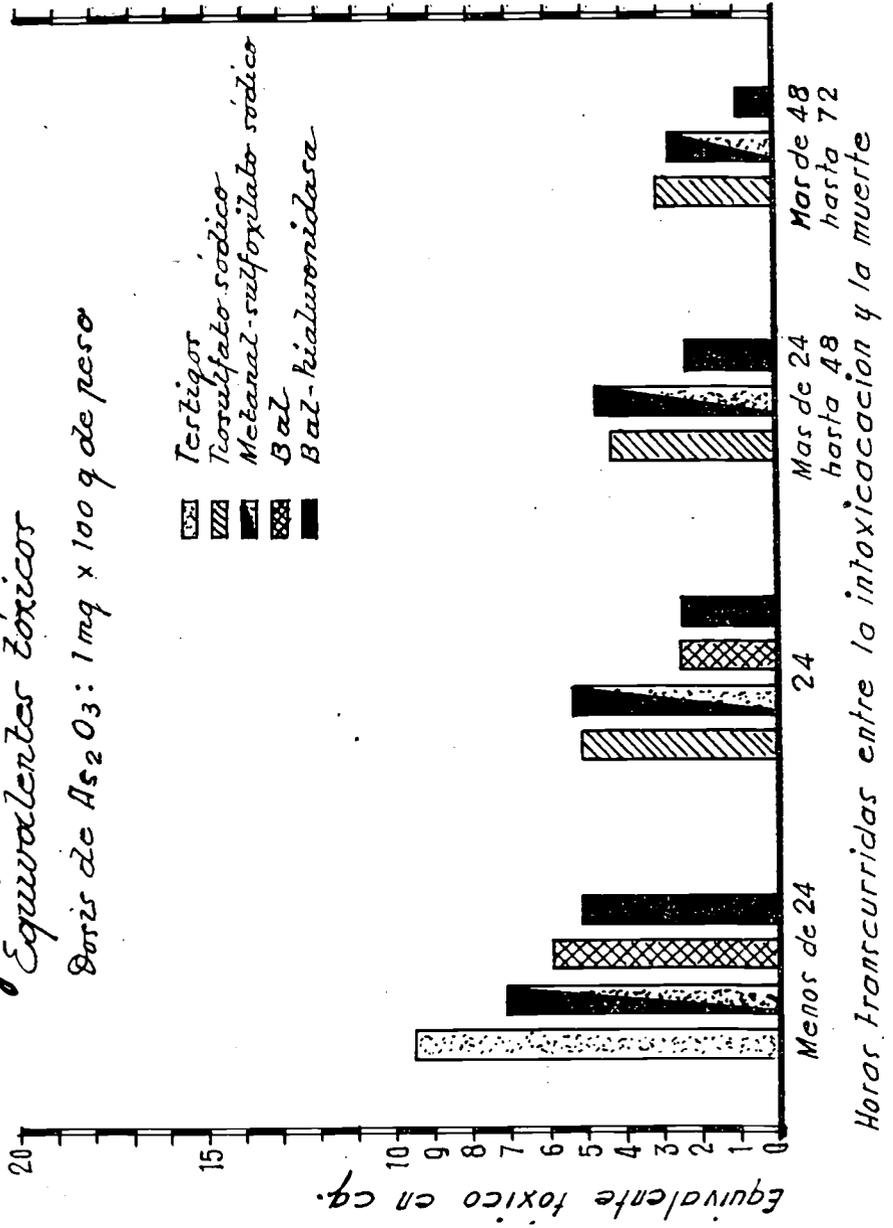
Dosis de As_2O_3 :
1 mg x 100 g de peso
nutricionalmente equilibrado con
la misma dosis a las 24 horas



Gráfica n° 4

Equivalentes tóxicos

Dosis de As_2O_3 : 1 mg x 100 g de peso

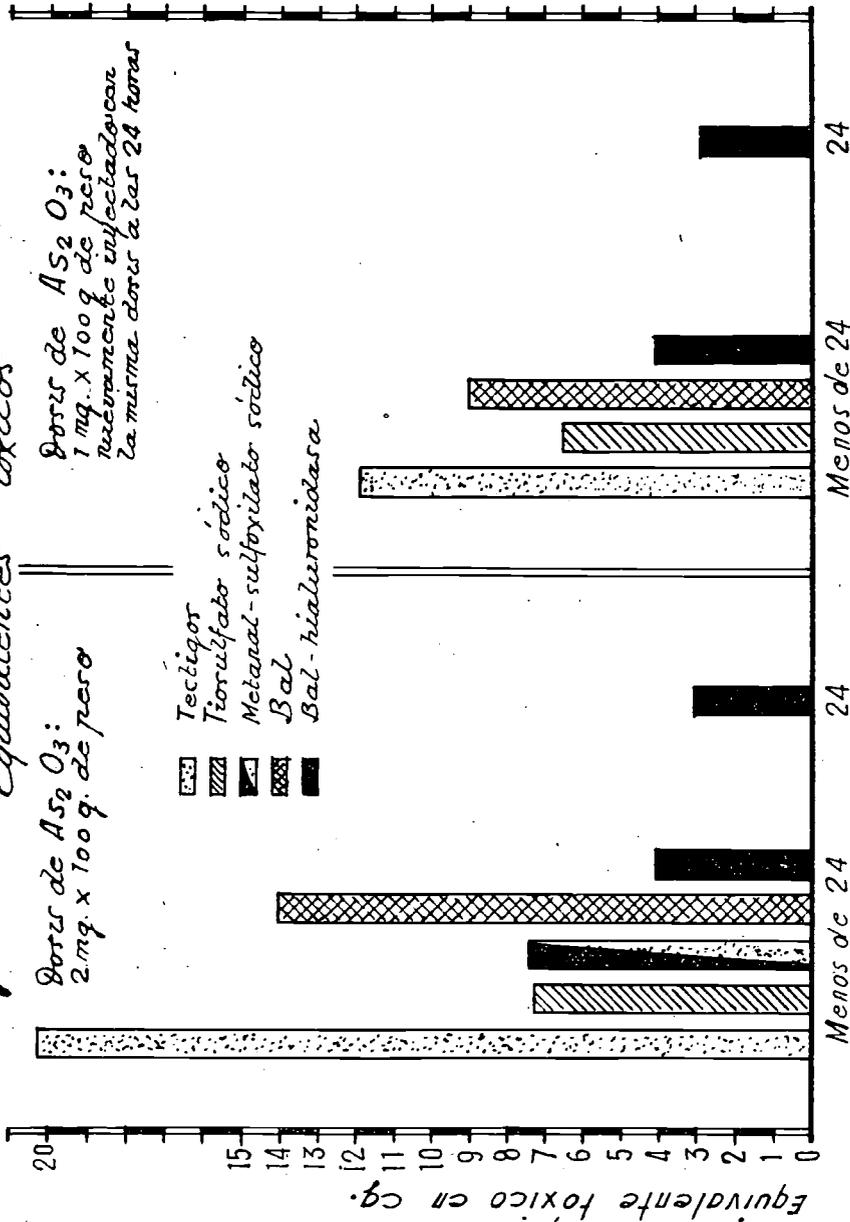


Gráfica n° 5

Equivalentes

Dosis de As_2O_3 :
2 mg. x 100 g. de peso

-  Tejidos
-  Tiorúfato sódico
-  Metanal-sulfoxilato sódico
-  Bal
-  Bal-hialuronidasa



Gráfica n° 6

foxicos

Dosis de As_2O_3 :
1 mg. x 100 g. de peso
resumenmente injectados con
la misma dosis a las 24 horas

Horas transcurridas entre la intoxicación y la muerte

CONCLUSIONES

De los resultados transcritos y de las consideraciones expuestas, proponemos, como final de esta Memoria, las siguientes :

1.^a Las observaciones clínicas y judiciales demuestran que la intoxicación arsenical aguda constituye aún una realidad.

2.^a Entre los antídotos propuestos en la literatura científica para las intoxicaciones agudas arsenicales deben merecer preferencia los antídotos azufrados.

3.^a Estos antídotos se admite que actúan desplazando el arsénico de sus combinaciones orgánicas con los fermentos celulares y consiguiente movilización y eliminación sucesiva.

4.^a Hemos estudiado comparativamente los antídotos siguientes : Tiosulfato, metanal-sulfoxilato sódico y el dimercapto-propanol; en relación con la intoxicación arsenical aguda.

5.^a Nuestras experiencias demuestran que de estos antídotos el que concede una mayor supervivencia, dentro de las primeras 24 horas, es el tiosulfato.

6.^a También queda demostrado experimentalmente que pasadas las 24 horas los mejores resultados los ha proporcionado el BAL, asociado a la hialuronidasa.

7.^a Los resultados obtenidos con el metanal-sulfoxilato sódico son inferiores a las del tiosulfato y BAL, en las primeras 24 horas, y mejora los del tiosulfato, pero no los del BAL, en lo que respecta a las supervivencias tardías.

8.^a No se han observado diferencias, en cuanto a la efectividad, porque el tratamiento se haya iniciado tras la intoxicación o se haya retrasado hasta dos horas, cuando se utiliza el tiosulfato o el metanal-sul-

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

foxilato sódico. En cambio, con el BAL-hialuronidasa se obtienen mejores resultados cuando el tratamiento se inicia una o dos horas después de la intoxicación, que si se hace inmediatamente.

9.^a En consecuencia, nos aventuramos a marcar una pauta terapéutica, en las intoxicaciones agudas arsenicales, que consistiría en iniciar el tratamiento con tiosulfato sódico por vía intravenosa y continuarlo con BAL, asociado a la hialuronidasa.

10. Como observación clínica, y sin que adelantemos explicación para ello, recogemos el dato de la mayor tolerancia frente a la intoxicación experimental en cobayos, de las hembras en estado de gestación.

11. La cantidad de arsénico recuperado en las vísceras de los animales no tratados, ha oscilado entre el 10'26 % y el 18'53 % del total inyectado, según la dosis administrada.

12. Estas cifras disminuyen cuando los animales han sido tratados con cualquiera de los tres antídotos; pero la disminución es poco marcada con el metanal-sulfoxilato sódico y el tiosulfato, y muy acusada con el BAL, siendo la máxima con el BAL-hialuronidasa que da valores de 3'6%.

13. Calculando el equivalente tóxico del arsénico encontrado en las vísceras, para ponerlo en relación con los valores que se hallan en el hombre, se ha observado que en todos los casos se encuentran cifras centigramáticas, que permiten excluir el arsénico terapéutico y diagnosticar la intoxicación arsenical.

14. Como única excepción hemos de señalar que con el BAL-hialuronidasa se obtienen cifras de 0'94 cgr. en los animales que sobreviven 72 horas, valor éste que puede implicar la duda, respecto al origen del arsénico según las deducciones de KOHN-ABREST.

15. La distribución del arsénico en las distintas vísceras de los cobayos testigos muestra una predominante localización del mismo en el hígado y en un segundo plano en el riñón.

16. Estos valores, aunque disminuídos, mantienen su proporción en los animales tratados con tiosulfato, Rongalita y BAL, cuando la investigación se hace a las 24 horas. Con el BAL-hialuronidasa, en cambio, en algunos casos se observó claramente la inversión de estos valores, con predominio de las cifras halladas en el riñón sobre las del hígado.

17. Si la cantidad de tóxico administrada es elevada la cantidad

hallada en el riñón aumenta en proporción a la del hígado, aunque éste sigue predominando.

18. En consecuencia, estas dos vísceras deben ser recogidas para su análisis en las peritaciones toxicológicas.

19. Finalmente la introducción de los antídotos modernos no desvirtúa los conocimientos clásicos sobre los valores mínimos que deben encontrarse para poder diagnosticar médico-legalmente una intoxicación arsenical. Solamente deberá utilizarse una mayor cautela y solicitar datos clínicos cuando se haya utilizado el BAL-hialuronidasa y haya sobrevivido el sujeto más de 72 horas.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Cobayo núm. 1.—Peso, 500 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5 mgr. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'8	0'018
Riñones	5'5	0'052
Encéfalo	4'4	0'022
Corazón	3'3	0'011
Pulmones	7	0'045
Hígado	18'2	0'397
Músculos	10	0'026

Cobayo núm. 2.—Peso, 390 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 7'8 mgr. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'7	0'116
Riñones	4'5	0'183
Encéfalo	3	0'015
Corazón	2'5	0'06
Pulmones	4'65	0'034
Hígado	11'5	0'247
Músculos	10	0'124

Cobayo núm. 3.—Peso, 325 gr. Hembra.

ADRIÁN SOLER CALVO

Dosis de anhídrido arsenioso: 6'5 mgr. Muere a las 2 horas de la intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'75	0'11
Riñones	3'8	0'16
Encéfalo	3'2	0'15
Corazón	1'5	0'074
Pulmones	5'1	0'11
Hígado	12	0'917
Músculos	10	0'24

Cobayo núm. 4.—Peso, 370 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3'7 mgr., por vía intraperitoneal. Muere a las 12 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'086
Riñones	3'8	0'078
Encéfalo	4'4	0'105
Corazón	2'1	0'116
Pulmones	1'8	0'078
Hígado	11'2	0'449
Músculos	10	0'153

Cobayo núm. 5.—Peso, 350 gr. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3'5 mgr.; se repite la inyección de anhídrido arsenioso, a la misma dosis, a las 24 horas de la primera. Muere antes de las 48 horas de haberse efectuado la primera administración del tóxico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'03
Riñones	3'25	0'097
Encéfalo	3'8	0'023
Corazón	2'8	0'082
Pulmones	3'2	0'056
Hígado	11'8	0'341
Músculos	10'	0'072

Cobayo núm. 6.—Peso, 370 gr. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3'7 mgr. Se repite esta dosis a las 24 horas,

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

muriendo el animal antes de las 48 horas de haberse efectuado la primera administración del tóxico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'04
Riñones	4	0'101
Encéfalo	3'5	0'06
Corazón	2'3	0'037
Pulmones	5'3	0'056
Hígado	14'5	0'396
Músculos	10	0'089

Cobayo n.º 7.—Peso, 380 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3'8 mgr. Muere a las 12 horas.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'015
Riñones	4'2	0'056
Encéfalo	2'9	0'052
Corazón	2	0'06
Pulmones	6	0'026
Hígado	11'8	0'157
Músculos	10	0'022

Cobayo n.º 8.—Peso, 370 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3'7 mgr. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'004
Riñones	4'5	0'067
Encéfalo	3'3	0'007
Corazón	2'5	0'007
Pulmones	4'8	0'015
Hígado	11'8	0'217
Músculos	10	0'015

Cobayo n.º 9.—Peso, 330 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3'3 mgr. A la hora de la intoxicación se le inyecta 16'5 mgr. de BAL, repitiéndose tres horas después esta inyección. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 24 horas de la administración del arsénico.

ADRIÁN SOLER CALVO

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'011
Riñones	5'65	0'026
Encéfalo	3'45	0'015
Corazón	1'5	0'015
Pulmones	3'5	0'011
Hígado	11'6	0'045
Músculos	10	0'011

Cobayo núm. 10.—Peso, 275 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 2'75 mgr. A la hora de la intoxicación se le administra 13'75 mgr. de BAL, repitiéndose tres horas después esta inyección. A las 24 horas se le repite la dosis de arsénico y de BAL en idéntica forma a la vez anterior. Muere antes de las 48 horas de la primera inyección de arsénico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'45	0'022
Riñones	3'8	0'045
Encéfalo	2'75	0'045
Corazón	1'9	0'030
Pulmones	3'2	0'034
Hígado	10	0'138
Músculos	10	0'034

Cobayo núm. 11.—Peso, 330 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 6'6 mgr. A la hora de la intoxicación se le administra 16'5 mgr. de BAL, repitiéndose tres horas después esta inyección. Muere dos horas después de la segunda inyección de BAL.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'03
Riñones	3'85	0'27
Encéfalo	1'8	0'022
Corazón	1'4	0'022
Pulmones	3'8	0'022
Hígado	10'8	0'47
Músculos	10	0'097

Cobayo núm. 12.—Peso, 330 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso : 6'6 mgr. A la hora de la intoxicación se le administra 16'5 mgr. de BAL, repitiéndose tres horas después esta inyección. Muere

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

a la media hora de la segunda inyección de BAL, que fue administrado estando el animal en período comatoso.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo,	0'5	0'01
Riñones	3'8	0'153
Encéfalo	2'4	0'037
Corazón	2'9	0'067
Pulmones	3'6	0'041
Hígado	14	0'539
Músculos	10	0'123

Cobayo núm. 13.—Peso, 750 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 7'5 mgr. Simultáneamente se le inyecta 37'5 miligramos de BAL, dosis que se vuelve a administrar a las tres horas. A las 24 horas se repite la administración de arsénico y de BAL, en idéntica forma y dosis. Muere a la media hora de la última inyección de BAL.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'95	0'082
Riñones	6'2	0'168
Encéfalo	3'2	0'052
Corazón	5'8	0'075
Pulmones	9'5	0'108
Hígado	30	1'27
Músculos	10	0'025

Cobayo núm. 14.—Peso, 550 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 5'5 mgr. Simultáneamente se le inyecta 27'5 miligramos de BAL, dosis que se vuelve a administrar a las tres horas. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'8	0'011
Riñones	5'8	0'127
Encéfalo	2'8	0'022
Corazón	5'8	0'045
Pulmones	7	0'026
Hígado	27	0'497
Músculos	10	0'045

Cobayo núm. 15.—Peso, 550 gr. Macho.

ADRIÁN SOLER CALVO

Dosis de anhídrido arsenioso : 5'5 mgr. A las dos horas se le inyecta 27'5 miligramos de BAL, dosis que se vuelve a administrar a las tres horas. A las 24 horas se repite la administración de arsénico y de BAL, en forma idéntica a la primera, no pudiéndose administrar la inyección de BAL correspondiente a las cinco horas de la intoxicación por haber muerto el animal espontáneamente antes.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'007
Riñones	6	0'078
Encéfalo	3'5	0'0112
Corazón	6	0'022
Pulmones	2'5	0'067
Hígado	30	0'318
Músculos	10	0'037

Cobayo núm. 16.—Peso, 550 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 5'5 mgr. A las dos horas se le inyecta 27'5 miligramos de BAL, dosis que se vuelve a administrar tres horas más tarde. A las 24 horas se repite la administración de arsénico y BAL, en idéntica forma, muriendo el animal a las dos horas y media de la última administración del antídoto.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'65	0'022
Riñones	6	0'116
Encéfalo	3'2	0'0037
Corazón	4'8	0'015
Pulmones	8	0'022
Hígado	27	0'307
Músculos	10	0'011

Cobayo núm. 17.—Peso, 470. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso : 4'7 mgr. A las dos horas se le inyecta 23'5 miligramos de BAL; dosis que se vuelve a administrar a las tres horas. Se sacrifica por golpe a la nuca a las 24 horas de la intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'007
Riñones	5	0'03
Encéfalo	3	0'045
Corazón	3	0'03
Pulmones	6	0'015
Hígado	17	0'06
Músculos	10	0'011

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Cobayo núm. 18.—Peso, 480 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso : 4'8 mgr. A las dos horas se le inyecta 24 miligramos de BAL; dosis que se vuelve a administrar tres horas después. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'05
Riñones	6	0'067
Encéfalo	3'6	0'022
Corazón	2'5	0'052
Pulmones	7	0'05
Hígado	17	0'112
Músculos	10	0'035

Cobayo núm. 19.—Peso, 450 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso : 4'5 mgr. A las dos horas se le inyecta 22'5 miligramos de BAL; dosis que se vuelve a administrar tres horas después. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'7	0'0037
Riñones	5'5	0'06
Encéfalo	3'4	0'007
Corazón	3	0'007
Pulmones	5'8	0'007
Hígado	17	0'172
Músculos	10	0'06

Cobayo núm. 20.—Peso, 400 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso : 4 mgr. A las dos horas se le inyecta 20 mgr. de BAL, muriendo dos horas después.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'039
Riñones	5'5	0'078
Encéfalo	3'5	0'041
Corazón	3	0'041
Pulmones	5'5	0'041
Hígado	15'5	0'202
Músculos	10	0'056

Cobayo núm. 21.—Peso, 370 gr. Hembra.

ADRIÁN SOLER CALVO

Dosis de anhídrido arsenioso: 3'7 mgr. A la hora se le inyecta 8 cgr. de tiosulfato por vía intracardiaca, repitiéndose tres horas después esta dosis por la misma vía. Muere por golpe en la nuca a las 24 horas.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'007
Riñones	4'1	0'015
Encéfalo	2'9	0'015
Corazón	2'5	0'007
Pulmones	4'5	0'007
Hígado	13	0'052
Músculos	10	0'0019

Cobayo núm. 22.—Peso, 450 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4'5 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le administra 8 cgr. de tiosulfato por vía intracardiaca; se repite esta inyección tres horas después. Se sacrifica, por golpe en la nuca, a las 24 horas.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'041
Riñones	6	0'037
Encéfalo	4	0'037
Corazón	3	0'041
Pulmones	6'5	0'041
Hígado	21	0'071
Músculos	10	0'022

Cobayo núm. 23.—Peso, 590 gr. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5'9 mgr. Simultáneamente se le inyecta 8 cgr. de tiosulfato sódico por vía intracardiaca; se repite esta inyección tres horas después. Muere por golpe en la nuca a las 24 horas.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'007
Riñones	5'9	0'033
Encéfalo	3'5	0'03
Corazón	2	0'015
Pulmones	4'5	0'007
Hígado	24'5	0'554
Músculos	10	0'045

Cobayo núm. 24.—Peso, 560 gr. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5'6 mgr. Simultáneamente se le inyecta 8 centi-

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

gramos de tiosulfato sódico por vía intraperitoneal, que se repite tres horas después. Muerto por golpe en la nuca a las 24 horas.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'7	0'022
Riñones	6'5	0'056
Encéfalo	2'7	0'019
Corazón	3'5	0'037
Pulmones	4'3	0'022
Hígado	21'5	0'445
Músculos	10	0'014

Cobayo núm. 25.—Peso, 460 gr. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4'6 mgr. A la hora de la intoxicación se le inyecta 8 cgr. de tiosulfato sódico por vía intraperitoneal, repitiéndose, tres horas después, esta dosis por la misma vía. A las 24 horas se vuelve a administrar arsénico y tiosulfato en idéntica forma y dosis que el día anterior. Muere espontáneamente antes de las 48 horas de habersele administrado el arsénico por vez primera.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'037
Riñones	4'4	0'026
Encéfalo	3'6	0'033
Corazón	1'5	0'041
Pulmones	2'5	0'041
Hígado	16	0'11
Músculos	10	0'072

Cobayo núm. 26.—Peso, 460 gr. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4'6 mgr. Simultáneamente se le administra 8 cgr. de tiosulfato sódico por vía intracardiaca; tres horas después se vuelve a inyectar esta dosis por la misma vía. A las 24 horas se repite la administración de arsénico y tiosulfato en la misma forma y dosis. Muere antes de las 48 horas de administrarle el arsénico por vez primera.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'007
Riñones	4'5	0'067
Encéfalo	3'4	0'007
Corazón	1'65	0'022
Pulmones	5'3	0'019
Hígado	18	0'378
Músculos	10	0'064

ADRIÁN SOLER CALVO

Cobayo núm. 27.—Peso, 375 gr. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso : 3'75 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le inyecta 8 cgr. de tiosulfato por vía intracardiaca, repitiéndose tres horas después esta dosis por la misma vía. A las 24 horas se vuelve a administrar arsénico y tiosulfato en idéntica forma y dosis. Muere antes de las 48 horas de administrarle el arsénico por vez primera.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'3	0'052
Riñones	4'3	0'075
Encéfalo	3'75	0'052
Corazón	2'2	0'052
Pulmones	2'9	0'037
Hígado	15'5	0'161
Músculos	10	0'049

Cobayo núm. 28.—Peso, 425 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso : 8'5 mgr. Simultáneamente se le inyecta 8 cgr. de tiosulfato sódico por vía intraperitoneal. La administración del antídoto se repite, por la misma vía, tres horas después. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'03
Riñones	4'6	0'089
Encéfalo	2'7	0'0112
Corazón	2	0'0037
Pulmones	3'7	0'03
Hígado	16	0'22
Músculos	10	0'041

Cobayo núm. 29.—Peso, 510 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso : 10'2 gr. Simultáneamente se le administra 8 centigramos de tiosulfato por vía intracardiaca; se repite esta inyección tres horas después, estando el animal en estado comatoso, y tarda poco en morir.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'7	0'041
Riñones	5'9	0'153
Encéfalo	3'4	0'026
Corazón	4'4	0'0037
Pulmones	5	0'052
Hígado	23	0'318
Músculos	10	0'089

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Cobayo núm. 30.—Peso, 410 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso : 4'1 mgr. A la hora de la intoxicación se le administra 8 cgr. de tiosulfato sódico por vía intraperitoneal ; se repite esta inyección tres horas después. A las 24 horas se vuelve a administrar el arsénico y el tiosulfato en idéntica forma. Muere espontáneamente antes de las 48 horas de habersele administrado el arsénico por vez primera.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'007
Riñones	5'4	0'041
Encéfalo	3'1	0'007
Corazón	2'3	0'007
Pulmones	5'2	0'0037
Hígado	15'1	0'153
Músculos	10	0'007

Cobayo núm. 31.—Peso, 400 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso : 4 mgr. A la hora de la intoxicación se le administra 8 cgr. de tiosulfato por vía intracardiaca ; se repite esta inyección tres horas después. A las 24 horas se vuelve a administrar arsénico y tiosulfato en idéntica forma, y dosis. Muere espontáneamente antes de las 48 horas de habersele administrado el arsénico por vez primera.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'007
Riñones	3'6	0'037
Encéfalo	2'3	0'0112
Corazón	1'6	0'0112
Pulmones	4	0'026
Hígado	11'4	0'157
Músculos	10	0'037

Cobayo núm. 32.—Peso, 300 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 3 mgr. Simultáneamente se le administra 15 miligramos de BAL asociado con dos unidades Schering de hialuronidasa ; se repite la inyección de la asociación medicamentosa tres horas después. Se sacrifica, por golpe en la nuca, a las 24 horas.

ADRIÁN SOLER CALVO

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'45	0'0037
Riñones	3'3	0'019
Encéfalo	2'1	0'026
Corazón	1'5	0'007
Pulmones	2'8	0'019
Hígado	11'2	0'037
Músculos	10	0'015

Cobayo núm. 33.—Peso, 275 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 2'75 mgr. Simultáneamente se le administra 13'75 mgr. de BAL asociado con dos unidades Schering de hialuronidasa; se repite tres horas después la inyección de la asociación medicamentosa. Muere espontáneamente a las tres horas de la última inyección.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'034
Riñones	3	0'019
Encéfalo	2'1	0'019
Corazón	2'2	0'026
Pulmones	4	0'019
Hígado	12'5	0'094
Músculos	10	0'030

Cobayo núm. 33 (bis).—Peso, 450 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4'5 mgr. A la hora de la intoxicación se le administra 22'5 mgr. de BAL asociado con dos unidades Schering de hialuronidasa; se repite la inyección de la asociación medicamentosa tres horas después. Muere por golpe en la nuca a las 24 horas.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'8	0'019
Riñones	3'8	0'022
Encéfalo	3	0'019
Corazón	1'7	0'03
Pulmones	4'1	0'022
Hígado	15'9	0'045
Músculos	10	0'037

Cobayo núm. 34.—Peso, 470 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 9'4 mgr. A la hora de la intoxicación se le ad-

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

ministra 23'5 mgr. de BAL adicionado de dos unidades Schering de hialuronidasa ; se repite la inyección de esta asociación medicamentosa tres horas después. Muere a las siete horas de habersele administrado el arsénico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'7	0'011
Riñones	4'9	0'131
Encéfalo	3'5	0'011
Corazón	2'5	0'041
Pulmones	5'6	0'022
Hígado	19'1	0'09
Músculos	10	0'041

Cobayo núm. 35.—Peso, 350 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 3'5 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le administra 17'5 mgr. de BAL asociado con dos unidades Schering de hialuronidasa ; se repite la inyección de la asociación medicamentosa tres horas después. Se sacrifica mecánicamente a las 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'007
Riñones	3'2	0'007
Encéfalo	2'6	0'019
Corazón	1'7	0'003
Pulmones	2'8	0'022
Hígado	11'5	0'03
Músculos	10	0'015

Cobayo núm. 36.—Peso, 525 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 10'5 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le administra 26'25 mgr. de BAL asociado con dos unidades Schering de hialuronidasa. Se repite la inyección de la asociación medicamentosa tres horas después. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 24 horas.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'0037
Riñones	5'3	0'13
Encéfalo	3'2	0'019
Corazón	4'1	0'0112
Pulmones	5'3	0'022
Hígado	20'5	0'015
Músculos	10	0'007

ADRIÁN SOLER CALVO

Cobayo núm. 37.—Peso, 480 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4'8 mgr. A la hora de la intoxicación se le administra 22 mgr. de BAL adicionado con dos unidades Schering de hialuronidasa; se repite la inyección de la asociación medicamentosa tres horas después. A las 24 horas de la intoxicación se le vuelve a administrar la misma dosis de arsénico y de antídoto. Muere a las 14 horas de la reinyección del arsénico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'011
Riñones	5'9	0'086
Encéfalo	3'2	0'015
Corazón	2'7	0'037
Pulmones	6	0'026
Hígado	18'2	0'104
Músculos	10	0'041

Cobayo núm. 38.—Peso, 500 gr. Macho.

Anhídrido arsenioso administrado: 5 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le administra 25 mgr. de BAL adicionado con dos unidades Schering de hialuronidasa. Se repite la acción medicamentosa tres horas después. A las 24 horas de la intoxicación se le vuelve a administrar la misma dosis de arsénico y antídoto. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 48 horas de habersele administrado el arsénico por vez primera.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'007
Riñones	3'6	0'033
Encéfalo	2'5	0'015
Corazón	1'9	0'019
Pulmones	4'2	0'022
Hígado	13'3	0'056
Músculos	10	0'022

Cobayo núm. 39.—Peso, 750 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 7'5 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le administra 37'5 mgr. de BAL adicionado con dos unidades Schering de hialuronidasa, repitiéndose la inyección de la asociación medicamentosa tres horas después. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 72 horas de la intoxicación.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'8	0'007
Riñones	6'1	0'019
Encéfalo	3'4	0'0037
Corazón	5'4	0'0112
Pulmones	7'2	0'007
Hígado	28	0'022
Músculos	10	0'015

Cobayo núm. 40.—Peso, 560 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5'6 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le administra 28 mgr. de BAL, adicionado con dos unidades Schering de hialuronidasa, repitiéndose, tres horas después, la inyección de la asociación medicamentosa. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 48 horas de la intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'95	0
Riñones	5'95	0'026
Encéfalo	3'8	0'072
Corazón	4	0'03
Pulmones	3'9	0'022
Hígado	22'5	0'056
Músculos	10	0'019

Cobayo núm. 41.—Peso, 550 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5'5 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le administra 27'5 mgr. de BAL, adicionado de dos unidades Schering de hialuronidasa, repitiéndose, tres horas después, la inyección de esta asociación. Muere a las 24 horas por golpe en la nuca.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'7	0
Riñones	4'1	0'019
Encéfalo	2'7	0'015
Corazón	3'2	0'034
Pulmones	4'3	0'015
Hígado	18	0'045
Músculos	10	0'003

Cobayo núm. 42.—Peso, 500 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5 mgr. A la hora de la intoxicación se le admi-

ADRIÁN SOLER CALVO

nistra 25 mgr. de BAL adicionado con dos unidades Schering de hialuronidasa; se repite la inyección de la asociación medicamentosa tres horas después. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 48 horas de habersele administrado el arsénico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'007
Riñones	5'2	0'011
Encéfalo	3'8	0
Corazón	2'2	0'007
Pulmones	4'6	0
Hígado	22'5	0'03
Músculos	10	0

Cobayo núm. 43.—Peso, 540 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5'4 mgr. A la hora de la intoxicación se le administra 27 mgr. de BAL, adicionado con dos unidades Schering de hialuronidasa, repitiéndose, tres horas después, la inyección de esta asociación. Se sacrifica mecánicamente a las 24 horas de la administración del arsénico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'8	0
Riñones	4'5	0'007
Encéfalo	3'2	0'0037
Corazón	3'1	0'022
Pulmones	3'9	0'026
Hígado	18	0'074
Músculos	10	0'026

Cobayo núm. 44.—Peso, 360 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3'6 mgr. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 18'5 mgr. de BAL, adicionado con dos unidades Schering de hialuronidasa. Se le repite la inyección de la asociación medicamentosa tres horas después. Muere espontáneamente antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'015
Riñones	3'9	0'022
Encéfalo	3'3	0'015
Corazón	1'8	0'0112
Pulmones	4'7	0'045
Hígado	11'5	0'13
Músculos	10	0'063

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Cobayo núm. 45.—Peso, 650 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 6'5 mgr. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 32'5 mgr. de BAL, adicionado con dos unidades Schering de hialuronidasa. Se le repite la inyección de la asociación medicamentosa tres horas después. Muere antes de transcurrir 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'015
Riñones	4'9	0'15
Encéfalo	3'5	0'045
Corazón	3'7	0'026
Pulmones	5'7	0'026
Hígado	17'3	0'063
Músculos	10	0'08

Cobayo núm. 46.—Peso, 625 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 6'25 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le administra 31'25 mgr. de BAL, adicionado con dos unidades Schering de hialuronidasa, repitiéndose, tres horas después, la inyección de la asociación medicamentosa. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 72 horas de la administración del arsénico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'9	0'015
Riñones	5'2	0'015
Encéfalo	3'8	0'0037
Corazón	3'2	0'015
Pulmones	5'3	0'015
Hígado	22'5	0'019
Músculos	10	0'011

Cobayo núm. 47.—Peso, 325 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3'25 mgr. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 16'25 mgr. de BAL, adicionado de dos unidades Schering de hialuronidasa. Se le repite la inyección de la asociación medicamentosa tres horas después. Muere antes de transcurridas 24 horas de su intoxicación.

ADRIÁN SOLER CALVO

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'063
Riñones	3'6	0'063
Encéfalo	2'7	0'0037
Corazón	1'7	0'045
Pulmones	3'7	0'026
Hígado	14'5	0'015
Músculos	10	0'041

Cobayo núm. 48.—Peso, 350 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 3'5 mgr. Se le administra, a la hora de la intoxicación, 8 cgr. de tiosulfato por vía intracardiaca, repitiéndose, tres horas después, esta dosis por la misma vía. Muere a las 30 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'015
Riñones	3'8	0'026
Encéfalo	2'7	0'026
Corazón	1'8	0'0037
Pulmones	2'7	0'022
Hígado	12'7	0'12
Músculos	10	0'041

Cobayo núm. 49.—Peso, 550 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 5'5 mgr. A la hora de la intoxicación se le inyecta 8 cgr. de tiosulfato por vía intraperitoneal, repitiéndose, tres horas después, esta dosis por idéntica vía. Muere a las 70 horas de la intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'019
Riñones	4'5	0'015
Encéfalo	3'2	0
Corazón	3'5	0'022
Pulmones	4'5	0'015
Hígado	19	0'13
Músculos	10	0'007

Cobayo núm. 50.—Peso, 325 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso : 3'25 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le inyecta 8 cgr. de tiosulfato por vía intracardiaca, repitiéndose, tres horas

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

después, esta dosis por la misma vía. Sacrificado a las 24 horas de su intoxicación por golpe en la nuca.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'026
Riñones	3'3	0'033
Encéfalo	2'3	0'022
Corazón	2'1	0'0037
Pulmones	4'2	0'019
Hígado	13	0'082
Músculos	10	0'026

Cobayo núm. 51.—Peso, 550 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5'5 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le inyecta 8 cgr. de tiosulfato por vía intraperitoneal, repitiéndose, tres horas después, esta dosis por la misma vía. Muere a las 40 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'8	0'03
Riñones	6'5	0'045
Encéfalo	2'8	0'022
Corazón	2	0'05
Pulmones	3'7	0'022
Hígado	19	0'16
Músculos	10	0'03

Cobayo núm. 52.—Peso, 250 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 2'5 mgr. A la hora y a las cuatro horas de la intoxicación se le inyecta 8 cgr. de tiosulfato por vía intracardiaca. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 48 horas.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'015
Riñones	2'9	0'033
Encéfalo	2'4	0'019
Corazón	1'5	0'052
Pulmones	2'3	0'015
Hígado	11'2	0'037
Músculos	10	0'037

ADRIÁN SOLER CALVO

Cobayo núm. 53.—Peso, 375 gr. Hembra.

Anhídrido arsenioso administrado: 3'75 mgr. A las dos y a las cinco horas de la intoxicación se le inyecta 8 cgr. de tiosulfato por vía intraperitoneal. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 72 horas de la administración del arsénico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'8	0'033
Riñones	3'1	0'033
Encéfalo	3'8	0'037
Corazón	1'5	0'0037
Pulmones	2'6	0'015
Hígado	12'9	0'037
Músculos	10	0'033

Cobayo núm. 54.—Peso, 540 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5'4 mgr. A las dos y a las cinco horas de la intoxicación se le administra 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardiaca. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'007
Riñones	4'9	0'041
Encéfalo	3'8	0'019
Corazón	2'8	0'041
Pulmones	6'2	0'03
Hígado	19'8	0'167
Músculos	10	0'067

Cobayo núm. 55.—Peso, 470 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4'7 mgr. A la hora de la intoxicación se le administra 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intraperitoneal, repitiéndose, tres horas después, esta dosis por la misma vía. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'06
Riñones	5'5	0'06
Encéfalo	2'9	0'067
Corazón	3'1	0'0037
Pulmones	6'3	0'019
Hígado	17'2	0'13
Músculos	10	0'056

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Cobayo núm. 56.—Peso, 600 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 6 mgr. A la hora y a las cuatro horas después de la intoxicación se le inyecta 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardíaca. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 72 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'019
Riñones	6'6	0'019
Encéfalo	3'6	0'015
Corazón	2'9	0'0037
Pulmones	3'4	0'019
Hígado	22'5	0'056
Músculos	10	0'026

Cobayo núm. 57.—Peso, 610 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso : 6'1 mgr. A las dos horas y a las cinco horas de la intoxicación se le inyecta 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardíaca. Se sacrifica a las 72 horas de su intoxicación por golpe en la nuca.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'026
Riñones	5'1	0'022
Encéfalo	3'2	0'041
Corazón	3'3	0'041
Pulmones	3'2	0'052
Hígado	23'8	0'067
Músculos	10	0'052

Cobayo núm. 58.—Peso, 500 gr. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso : 5 mgr. A la hora y a las cuatro horas después de su intoxicación se le inyectan 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardíaca. Muere a las 36 horas de su intoxicación por aborto con hematoma retro-placentario.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'033
Riñones	4'8	0'067
Encéfalo	2'7	0'041
Corazón	2'5	0'067
Pulmones	4'2	0'03
Hígado	19'5	0'15
Músculos	10	0'041

ADRIÁN SOLER CALVO

Cobayo núm. 59.—Peso, 460 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 4'6 mgr. A las dos y a las cinco horas después de su intoxicación se le inyecta 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intraperitoneal. Se sacrifica a las 48 horas por golpe en la nuca.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'35	0'026
Riñones	4'2	0'022
Encéfalo	3'6	0'019.
Corazón	1'3	0'037.
Pulmones	3'5	0'022
Hígado	15'5	0'072
Músculos	10	0'03

Cobayo núm. 60.—Peso, 275 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 5'5 mgr. A la hora de la intoxicación se le administra 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardíaca, muriendo dos horas después.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'019
Riñones	3'1	0'03
Encéfalo	3'1	0'019
Corazón	1'5	0'052
Pulmones	2'7	0'052
Hígado	11'2	0'078
Músculos	10	0'052

Cobayo núm. 61.—Peso, 325 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 6'5 mgr. A la hora y a las cuatro horas de la intoxicación se le administra 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intraperitoneal. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de la administración del arsénico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'03
Riñones	3'4	0'052
Encéfalo	3'3	0'06
Corazón	1'5	0'06
Pulmones	2'9	0'067
Hígado	13'2	0'12
Músculos	10	0'072

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Cobayo núm. 62.—Peso, 275 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 2'75 mgr. A la hora y a las cuatro horas de su intoxicación se le administran 10 mgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardiaca. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de la inyección del arsénico.

<i>Vísceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'3	0'007
Riñones	2'5	0'026
Encéfalo	3'1	0'03
Corazón	0'7	0'0037
Pulmones	2'3	0'0037
Hígado	7'5	0'104
Músculos	10	0'022

Cobayo núm. 63.—Peso, 275 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 2'75 mgr. A la hora y a las cuatro horas de la intoxicación se le administra 10 mgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intraperitoneal. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 24 horas.

<i>Vísceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'022
Riñones	2'4	0'06
Encéfalo	3'2	0'037
Corazón	0'6	0'056
Pulmones	1'7	0'045
Hígado	7'9	0'082
Músculos	10	0'052

Cobayo núm. 64.—Peso, 375 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 3'75 mgr. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 10 mgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardiaca, repitiéndose esta inyección tres horas después. Muere poco después de la segunda inyección del antídoto.

<i>Vísceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'03
Riñones	3'2	0'089
Encéfalo	2	0'045
Corazón	2'5	0'063
Pulmones	3'1	0'056
Hígado	11'5	0'11
Músculos	10	0'097

ADRIÁN SOLER CALVO

Cobayo núm. 65.—Peso, 325 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 3'25 mgr. Inmediatamente después de la intoxicación se le inyecta 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intraperitoneal ; dosis que se vuelve a administrar por la misma vía tres horas más tarde. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de la administración del arsénico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'074
Riñones	2'7	0'13
Encéfalo	3'5	0'108
Corazón	1'3	0'138
Pulmones	1'9	0'104
Hígado	8'1	0'153
Músculos	10	0'056

Cobayo núm. 66.—Peso, 375 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso : 3'75 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le administra 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardiaca, muriendo dos horas más tarde.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'7	0'019
Riñones	4	0'075
Encéfalo	2'2	0'033
Corazón	2'4	0'015
Pulmones	5'5	0'033
Hígado	15'8	0'075
Músculos	10	0'033

Cobayo núm. 67.—Peso, 375 gr. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso : 3'75 mgr. A las dos horas de la intoxicación se le administra 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intraperitoneal. Tres horas después, hallándose el animal en estado comatoso, se repite su administración por esta vía con idéntica dosis. Muere tres horas después de la segunda inyección del antídoto.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'019
Riñones	4'2	0'052
Encéfalo	2'8	0'033
Corazón	2	0'037
Pulmones	4'7	0'041
Hígado	14'5	0'09
Músculos	10	0'067

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

Cobayo núm. 68.—Peso, 425 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4'25 mgr. A la hora de la intoxicación se le administra 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardiaca. Muere dos horas después.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'026
Riñones	4'4	0'056
Encéfalo	3'5	0'037
Corazón	1'6	0'037
Pulmones	4'4	0'06
Hígado	14'5	0'15
Músculos	10	0'089

Cobayo núm. 69.—Peso, 575 gr. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5'75 mgr. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intraperitoneal, repitiéndose esta inyección tres horas después. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 24 horas de la administración del arsénico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'7	0'056
Riñones	4'5	0'022
Encéfalo	3'6	0'056
Corazón	1'8	0'0112
Pulmones	3'3	0'078
Hígado	18'8	0'089
Músculos	10	0'093

Cobayo núm. 70.—Peso, 425 gr. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4'25 mgr. A las dos y a las cinco horas de su intoxicación se le administra 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardiaca. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 24 horas de la inyección del arsénico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'0037
Riñones	5'5	0'026
Encéfalo	3'2	0'019
Corazón	2'5	0'019
Pulmones	3'3	0'026
Hígado	17	0'06
Músculos	10	0'041

ADRIÁN SOLER CALVO

Cobayo núm. 71.—Peso, 250 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 2'5 mgr. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intraperitoneal, repitiéndose esta inyección tres horas después. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'4	0'0037
Riñones	3'9	0'082
Encéfalo	2'7	0'026
Corazón	1'5	0'048
Pulmones	2'2	0'022
Hígado	12'9	0'101
Músculos	10	0'063

Cobayo núm. 72.—Peso, 325 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3'25 mgr. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardiaca, repitiéndose esta inyección tres horas después. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'5	0'03
Riñones	4'2	0'019
Encéfalo	2'8	0'03
Corazón	3'1	0'026
Pulmones	4'2	0'026
Hígado	12	0'213
Músculos	10	0'052

Cobayo núm. 73.—Peso 325 gr. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3'25 mgr. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 10 cgr. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intraperitoneal, repitiéndose esta inyección tres horas después. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de la administración del arsénico.

<i>Visceras</i>	<i>Peso en gr.</i>	<i>Arsénico obtenido en mgr.</i>
Bazo	0'6	0'026
Riñones	3'8	0'026
Encéfalo	3'6	0'037
Corazón	2'2	0'037
Pulmones	5'6	0'041
Hígado	12'3	0'074
Músculos	10	0'052

BIBLIOGRAFIA

- (1) ALLCROFF, R., y GREEN, H. H. : *Biochem. Jour.*, XXIX, 824. 1935.
- (2) AYRES, S., y ANDERSON, N. P. : *Jour. Amer. Med. Assoc.*, CX, 886, 1938.
- (3) BABA, T. : *Zentralblat f. Haut. Geschlechtsk.*, XVI, 106, 1925 (Referata).
- (4) BALTHAZARD : *Manual de Medicina Legal*. Barcelona, 1933.
- (5) BAMFORD FRANK : *Poisons, their insolation and identification*. Londres, 1951.
- (6) BANGA, I., SCHNEIDER, L., SZENT-GYORGYI, A. : *Biochem. Zeits.*, 240, 462, 1931.
- (7) BENOIT, G. : *De l'empoisonnement criminel*. Tesis de Lyon. 1888.
- (8) BERTRAND, G. : *Ann. Phy. et Chimie.*, XXIX, 546, 1902.
- (9) BLAS, L. : *Química de los venenos*. Barcelona, 1941.
- (10) BORDAS : *Ann. d'Hygien pub. et de med. leg.*, XLVI. 1901.
- (11) BRACONNOT : *Ann. d'Hygien pub. et de med. leg.* 1.^a serie, XX, 90. 1838.
- (12) BROUARDEL, G. : *Etudes sur l'arsenicisme*. Tesis de París. 1897.
- (13) BROUARDEL, P. : *Les empoisonnements criminels et accidentels*. París. 1902.
- (14) BROUARDEL, P. : *Les Intoxications*. París. 1904.
- (15) BROUARDEL, P. y POUCHET, G. : *Annal. d'Hygien pub. et med. leg.* 3.^a serie, XIV, 73. 1885.
- (16) BROWN, H., y KOLMER, J. A. : *Jour. Pharm. Exper. Therap.*, LII, 462. 1934.
- (17) BULMER : Citado por Sollmann (144).
- (18) BUZZO, A. : *Curso de Toxicología*. Buenos Aires. 1932.
- (19) CAMERON, G. R., BURGESS, F., y TRENWITH, V. S. : *Brit. Jour. Pharma.*, II, 59. 1947.
- (20) CARLETON, A. B., PETERS, R. A., STOCKEN, L. A., THOMPSON, R. H. S., WILLIAM, P. I., STOREY, I. D. E., LEVY, G. A., y CHANCE, G. A. : *Jour. Clin. Invest.*, XXV, 497. 1946.
- (21) CARLETON, A. B., PETERS, R. A., y THOMPSON, R. H. S. : *Quarterley Jour. Medic.*, XVII, 49. 1948.
- (22) CERDEIRAS : *Estudio histórico y jurídico con breves consideraciones médico-legales y psicológicas del delito de envenenamiento*. Madrid. 1925.
- (23) CLEMENT : Citado por Derobert y Hadengue (39).
- (24) COHEN, A., KING, H., y STARNGEWAYS, W. I. : *Jour. Chem. Soc.*, 3.043. 1931.
- (25) CRASNARU, L., y GRAVILESCU, N. : *Compt. Rend. Soc. Biol.*, CXX, 226. 1935.
- (26) CURTIS, A. G., y YOUNG, A. G. : *Jour. Lab. Clin.*, XIII, 528. 1928.
- (27) CHAPUIS : *Précis de Toxicologie*. 3.^a edición. París. 1897.
- (28) CHENOWETH, M. B., MODELL, W., y RIKER, W. F. : *Jour. Pharm. Exp. Ther.*, LXXXVII, Sup., 6. 1946.
- (29) CHEVALIER, A. : *Annal. d'hygien pub. et med. leg.* 2.^a serie XXV, 12, 1866.
- (30) CHEVALIER, GAMELIN y BASEDOW : Citados por P. Brouardel (14).

- (31) CHEYMOL, J., y LECHAT, P. : Ann. Pharm. Franç., V, 172. 1947.
- (32) DAGUET : Citado por Argumosa en Rev. Clínic. Esp., XXXVI, 59. 1950.
- (33) DANIELLI, J. F., DANIELLI, M., FRASER, J. B., MITCHELL, P. D., OWEN, L. N., y SHAW, G. : Biochem. Jour. XLI, 325, 1947.
- (34) DANIELLI, J. F., DANIELLI, M., MITCHELL, P. D., OWEN, L. N., y SHAW, G. : Semana Médica, núms. 4-97. 1947.
- (35) DEGOS, R., LORTAT-JACOB, Et., POULET, J., LE BRETON, R., y REGNIER, F. : Bullet. Soc. Franç. Derm. et Syphi., núm. 3, 281. 1950.
- (36) DELGAS, J. : Annal. Pharm. Franç., VII, 181. 1950.
- (37) DENIGES : Bullet. Soc. Ph. Bordeaux, 227. 1907.
- (38) DENNIE, C. : Arch. Derm. Syph., XLI, 328. 1940.
- (39) DEROBERT, L., y HADENGUE, A. : Arch. Malad. Proff., X, 237. 1949.
- (40) D'HAENENS : Citado por Sollmann (144).
- (41) DICKENS, F. : Biochem. Jour., XXVII, 1.141. 1933.
- (42) DIOSCÓRIDES : Citado por Hoeffler en el tomo I de Histoire de la Chimie. París. 1866.
- (43) DRESEL, K. : Biochem. Zeits., CLXXXVIII, 70. 1926.
- (44) DURLANCHER, S. H., HARRISON, H. E., ORDWAY, N. K., y ALBRINK : Jour. Pharm. Exp. Ther., LXXXVII, Sup., 28. 1946.
- (45) EAGLE, H., y MAGNUSON, H. S. : Amer. Jour. Syph., XXX, 420. 1946.
- (46) EAGLE, H., MAGNUSON, H. S., y PLEISCHMAN, R. : Jour. Clin. Inv., XXV, 451. 1946.
- (47) ERLICH : Citado por Sulzberger, M., y Baer, R., en Jour. Amer. Med. Assoc., CXXXIII, 293. 1947.
- (48) FLURY, F. : Zeits. ges. exp. Med., XIII, 523. 1921.
- (49) FRASER y DUNCAN : Citados por Stokes (153).
- (50) FRAZIER, C. N. : Jour. Amer. Med. Assoc., LXXIII, 537. 1927.
- (51) FUSS, S., y DAHLMANN, F. : München. med. Wchnschr., LXXIII, 345. 1925.
- (52) GARNIER, L. : Compt. Rend. Soc. Biol., LVII, 738. 1909.
- (53) GAUTIER, A. : Compt. Rend. Acad. Scien., CXXIX, 929. 1899.
- (54) GAUTIER, A. : Bull. Acad. Med. 3.^a serie, XLII, 567. 1899.
- (55) GAUTIER, A. : Compt. Rend. Acad. Scien., CXXXVII, 159. 1903.
- (56) GILMAN, A., PHILLIPS, F. S., ALLEN, R. P., y KOBLLE, E. S. : Jour. Pharm. Exp. Therap., LXXXVII, Sup., 85. 1946.
- (57) GISBERT CALABUIG y SOLER CALVO : Anales C'ínica Med. Forense de Madrid, II, 421. 1953.
- (58) GOSIO : Azione di alcune mufle sui composti fissi d'arsenico. Roma. 1892.
- (59) GRANDE COVIÁN : Revista Ibys, VI, 210. 1948.
- (60) GREENBAUM : Citado por Stokes (153).
- (61) GUZMÁN BARRÓN, E. S., y KALNITSKY, G. : Bioch. Jour. XLI. 346. 1947.
- (62) HAUSSMAN : Citado por Buzzo (18).
- (63) HESSE, E. : Arch. f. exp. Path u Pharmakol. CXXII, 354, 1927.
- (64) HEUSGHEM, MIGNOLET, VIVARIO y BACQ. : Acta Med. Leg. et. Soc., 360, 1948.
- (65) HOFMANN, E., y SCHREUS, H. T. : München. Med. Wchnschr. LXX, 1.481, 1923.
- (66) HUG, E. : Rev. de la Soc. Arg. Biol. VIII, 259, 1932.
- (67) HUG, E. : Rev. de la Soc. Arg. Biol. XI, 599, 1935.
- (68) HUG, E., LLÁCER, A. G., y RUIZ, F. : Rev. de la Soc. Arg. Biol. X, 264, 1934.
- (69) HUG, E., SANGUINETTI, L. V. : El Día Médico, núm. 55, 1.211, 19 Agosto, 1935.
- (70) HUG, E., SANGUINETTI, L. V., BRACHT, R., y REMOLI, J. A. : Prensa Médica Argentina. 31. 1470, 1935.
- (71) JANSO : Citado por Sollmann (144).

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

- (72) JEANSEIME : Citado por Velázquez (163).
 (73) JUSTO : Citado por Buzzo (18).
 (74) KAHANE : Compt. Rend. Soc. Biol. CVC, 48, 1932.
 (75) KOHN-ABREST, SICARD y PARAF : Compt. Rend. Acad. Scien. LXXII, 301, 1921.
 (76) KOLLS y YOUMANS : Citados por Sollmann (144).
 (77) KOCH : Citado por Muir, Steenhouse y Beecker (105).
 (78) KUHN, H. A., y LÖEWENHART, A. S. : Jour. Pharm. Exp. Therap. XXV, 160, 1925.
 (79) KUHN, H. A., y REESSE, H. H. : Jour. Amer. Med. Assoc. LXXXIV, 1.804, 1925.
 (80) LANNELONGUE : Citado por Velázquez (163).
 (81) LASCH : Citado por Sollmann (144).
 (82) LEWIN : Traité de Toxicologie. Paris, 1903.
 (83) LICHWITZ, A., y BERNAL, P. : Sem. Hosp. XXII, 1.911, 1941.
 (84) LONGCOPE, W. T., y LUETSCHER, J. A. : Annals. Int. Med. XXXI, 545, 1949.
 (85) LONGET : Citado por Brouardel (14).
 (86) LOPES D'ANDRADE : Citado por Salvador Pascual, en Prácticas de Toxicología. Madrid, 1925.
 (87) LUDWIG : Citado por Thoinot (158).
 (88) LUDWIG, G. : Mediz. Jahrbuch. Wien. 467, 1880.
 (89) LUTZ, H. : Jour. Amer. Med. Assoc. LXXXIV, 221, 1925.
 (90) MATA : Tratado teórico-práctico de Medicina Legal y Toxicología. 6.ª ed. Madrid, 1903.
 (91) MATTICE, M. R., y WEISMAN, D. : Amer. Jour. Med. Scien. CXCIII, 420, 1937.
 (92) MC. BRIDE, W. L. y DEENNIE, C. C. : Arch. Derm. Siph. VII, 63, 1923.
 (93) MC. BRIDE, W. L. y DEENIE, C. C. : Jour. Amer. Med. Assoc. LXXXIII, 2.082, 1924.
 (94) MC. CANCE, R. A., y WIDDOWSON, E. M. : Nature. CLIII, 837, 1946.
 (95) MC. DONOUGH : Citado por Muir, Stenhouse y Beecker (105).
 (96) MEIDINGER, F. : Arch. Malad. Profess. X, 42, 1949.
 (97) MENEGHETTI : Citado por Scaduto (137).
 (98) MERVILLE, R., y DEQUIDT, J. : Annal. de Med. Leg. XXX, 21, 1950.
 (99) MILLIAN : Citado por Velázquez.
 (100) MINNHAR, T. C. : Rev. Soc. Arg. Biol. XI, 630, 1935.
 (101) MODELL, W., CHENOWETH, M. G., y KROP, S. : Jour. Pharm. Exp. Therap. LXXXVII. Sup., 33, 1946.
 (102) MODELL, W., GOLD, H., y COTELL, M. : Jour. Clin. Invest. XXV, 480, 1946.
 (103) MOORE : Citado por Ayres y Anderson (2).
 (104) MUELLER, E. F. y DELBANCO, E. : Zentralblat f. Haut. u Geschlechtskr. XX, 398, 1926.
 (105) MUIR, K., STENHOUSE, E., y BEECKER, S. W. : Arch. Derm. Syph. XLI, 308, 1940.
 (106) MUÑOZ, J. : Rev. Soc. Arg. Biol. XI, 224, 1935.
 (107) MYRRS, C. N., GROEHL, M., y METZ, G. P. : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. XXIII, 97, 1926.
 (108) NASS : Les empoisonnements sous Louis XIV. Tesis de Paris, 1898.
 (109) NEUJEAN, G., WEYTS, E., y BACQ, Z. M. : Bull Acad. Roy. Med. Belg. XXXIII, 341, 1948.
 (110) NOGUER MORE : Act. Derm-Sifilo. XXXIX, 409, 1947.
 (111) NYRI : Citado por Myers y colaboradores (107).

ADRIÁN SOLER CALVO

- (112) OGIER y KOHN-ABREST: *Traité de Chimie Toxicologique*. 10 edición. París, 1924.
- (113) ONAKA: Citado por Peters, R. A., Thompson, R. H. S., King, A. G., Williams, D. I., Nicols, C. S. *Quat. Jour. of Med.* núm. 53, 35, 1945.
- (114) OPPENHEIM, M., y FANTL, P.: *Arch. f. Derm. u Syph.* CLXXV, 438, 1937.
- (115) ORFILA: *Traité de Toxicologie*. 4.^a edición. París, 1875.
- (116) OSBORNE, E. D.: *Arch. Derm. Syph.* XVII, 37, 1928.
- (117) OSBORNE, E. D., PUTNAM, E. D., y HITCHCOCK, B. S.: *Arch. Derm. Syph.* XXV, 419, 1932.
- (118) PETERS, R. A.: *Bol. Méd. Británico*. V, 335, 1948-49.
- (119) PETERS, R. A., RYDIN, H., y THOMPSON, R. H. S.: *Biochem. Jour.* XXIX, 63, 1935.
- (120) PETERS, R. A., SINCLAIR, H. M., y THOMPSON, R. H. S.: *Biochem. Jour.* XL, 516, 1946.
- (121) PETERS, R. A., SPRAY, G. H., STOCKEN, L. A., COLLIE, C. H., GRACE, M. A., y WHEATLEY, G. A.: *Biochem. Jour.* XLI, 370, 1947.
- (122) PETERS, R. A., y WAKELIN, E. W.: *Biochem. Jour.* LX, 513, 1946.
- (123) PHILPOT: Citado por Stocken y Thompson (150).
- (124) RAPKINE, L.: *Comp. Rend. Soc. Biol.* CXII, 1.294, 1933.
- (125) RAVAUT, P.: *Press. Med.* XXVIII, 73, 1920.
- (126) RIKER, W. F.: *Jour. Pharm. Therp.* LXXXVII, sup., 66, 1946.
- (127) RIKER, W. F., y ROSENFELD, G.: *Jour. Pharm. Exp. Therp.* LXXXVII, sup., 72, 1946.
- (128) RONA, P., AIRILA, I., y LASNITSKY, A.: *Biochem. Zeist.* CXXX, 582, 1922.
- (129) RONA, P., y SZENT-GYORGY, P.: *Biochem. Zeist.* CXI, 115, 1920.
- (130) ROSENTHAL, S. M.: *U. S. Pub. Hlth. Rep.* XLVII, 241, 1932.
- (131) ROSENTHAL, S. M.: *U. S. Pub. Hlth. Rep.* XLVIII, 1.543, 1933.
- (132) ROSENTHAL, S. M.: *Jour. Amerc. Med. Assc.* CII, 1.273, 1934.
- (133) ROUYER: *Essai sur les doses toxiques et les contrepoisons de quelques composés arsenicaux*. Tesis de Nancy, 1875.
- (134) RUCZIKA: Citado por Whittaker (174).
- (135) RUSSELL, B., GREEN, B., y WAND, L. G. R.: *Lancet*, C. LV, 171, 1948.
- (136) SAMBUC: Citado por P. Brouardel (14).
- (137) SCADUTO, P.: *Boll. Soc. Ital. di Biol. Sp.* VI, 578, 1931.
- (138) SCHAFFER, L. W.: *Arch. Derm. Syph.* XXIX, 173, 1934.
- (139) SCHIFF y HEFFTER: Citados por Velázquez (163).
- (140) SCOLOSUOFF: *Arch. de physiol. norm. et pathol.* 2.^a serie. II, 635, 1875. *Bull. de la Soc. Chim. de Paris.* XXIV, 124, 1875.
- (141) SEISSER: *Aertzlich. Intelligenzblatt.* XVI, 45, 1869.
- (142) SEMON, H. C.: *Brit. Med. Jour.* I, 662, 1924.
- (143) SINCLAIR: Citado por Stocken y Thompson (150).
- (144) SOLIMANN: *Farmacología y sus aplicaciones a la Terapéutica y a la Toxicología*. Barcelona, 1949.
- (145) SOMENSCHIEIM: Citado por Buzzo (18).
- (146) SPRAY, G. H.: *Biochem. Jour.* XLI, 360, 1947.
- (147) SPRAY, G. H.: *Biochem. Jour.* XLI, 366, 1947.
- (148) SPRAY, G. H., STOCKEN, L. A., y THOMPSON, R. H. S.: *Biochem. Jour.* XLI, 362, 1947.
- (149) STOCKEN, L. A., y THOMPSON, R. H. S.: *Biochem. Jour.* XL, 529, 1946.
- (150) STOCKEN, L. A., y THOMPSON, R. H. S.: *Biochem. Jour.* XL, 1946.
- (151) STOCKEN, L. A., y THOMPSON, R. H. S.: *Biochem. Jour.* XL, 548, 1946.
- (152) STOCKEN, L. A., THOMPSON, R. H. S. y WHITTAKER, V. P.: *Biochem. Jour.* XLI, 71, 1947.
- (153) STOCKES, J. H.: *Modern. Clinical Syphilology*. Filadelfia, 1934.
- (154) STOLL, M., y STOLÉ-COMPTÉ, G.: *Helv. Chim. Acta.* XIII, 1.185, 1930.

INVESTIGACIÓN DEL ARSÉNICO

- (155) TANNENHOLTZ, H., y MUIR, K.K. : Arch. Patho. XXV, 789, 1933.
- (156) TAYLOR, A. S. : Tratado de Medicina Legal. Madrid, 1890.
- (157) TAYLOR, A. S. : Principles and Practice of Medical Jurisprudence. Editada por Sidney Smith y W. G. Cook. Londres, 1948.
- (158) THOINOT : Medicina Legal. Barcelona, 1916.
- (159) THOMPSON, R. H. S. : Bol. Med. Británico. V, 344, 1948-49.
- (160) TYE, M., y SIEGEL, J. : Jour. Amer. Med. Assc. CXXXIV, 1.477, 1947.
- (161) UNDERHILL, F. P., y DIMICH : Amer. Jour. Physiol. LXXXIV, 56, 1927.
- (162) VAN DER RIEB, COPEMAN y KAMERMAN : Citados por Sidney Smith.
- (163) VELÁZQUEZ : Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología experimental. Avila, 1930.
- (164) VIBERT : Manual de Medicina Legal y Toxicología. Barcelona. Ed. España-Calpe.
- (165) VOEGTLIN, C., y DYER, H. A. : U. S. Pub. Hlth. Rep. XLII, 1.045, 1927.
- (166) VOEGTLIN, C., DYER, H. A., y LEONARD, C. S. : U. S. Pub. Hlth. Rep. XXXVIII, 1882, 1923.
- (167) VOEGTLIN, C., DYER, H. A., y LEONARD, C. S. : Jour. Pharm. XXV, 297, 1925.
- (168) VOEGTLIN, C., ROSENTHAL, S. M., y JOHNSON, J. M. : U. S. Pub. Hlth. Rep. XLVI, 339, 1931.
- (169) WALKER, E. : Biochem. Jour. XIX, 1.082, 1925.
- (170) WALKER, E. : Biochem. Jour. XXII, 292, 1928.
- (171) WARBURG, O. : Science. LXI, 576, 1925.
- (172) WATRIN, J., BEUREY, J., MOUGEOLLE, J., y MICHON, C. : Rev. Med. de Nancy. IX, 417, 1950.
- (173) WEXLER, J., EAGLE, H., TATUM, H. J., MAGNUSON, H., y WATSON, E. B. : Jour. Clin. Investg. XXV, 467, 1946.
- (174) WHITTAKER, V. P. : Bioch. Jour. XLI, 56, 1947.
- (175) YOUNG, A. G., y ARBOR, A. : Jour. Lab. Clin. Med. XIII, 622, 1928.
- (176) ZEIGLER, K. : Ber. dtsh. chem. Ges. LXVII-A, 139, 1934.

Í N D I C E

	<u>Pág.</u>
Antecedentes históricos y etiología de la intoxicación arsenical	7
Distribución del arsénico en el organismo	18
Terapéutica de la intoxicación arsenical con compuestos azufrados administra- dos por vía parenteral	25
Aportación personal	52
Dosificación del arsénico	54
Vías y técnicas seguidas en la administración del arsénico y los antídotos ...	60
Resultados	64
Breve comentario de los resultados obtenidos	79
Conclusiones	88
Protocolo experimental	91
Bibliografía	117