

**UNIVERSIDAD DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Investigación del arsénico en las intoxicaciones arsenicales  
agudas tratadas con los antídotos modernos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Adrián Soler Calvo**

Madrid, 2015

R.51.340

TA 435

**INVESTIGACION DEL ARSENICO EN LAS INTOXICACIONES  
ARSENICALES AGUDAS TRATADAS CON LOS  
ANTIDOTOS MODERNOS**

**Memoria Doctoral  
per  
Adrián Seler Calvo.**

**Valencia, 1954**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5315022422

ILUSTRISIMOS SEÑORES:

Son tan numerosos los problemas planteados en cualquier campo de la Medicina, que su estudio e investigación atrae a todo el que le interese profundizar en ellos; debido a esto, no es de extrañar, que haya dudado en la elección del tema que pudiese utilizar para obtener el anhelado grado de Doctor, colofón brillante de los estudios académicos.

Todas mis vacilaciones quedaron resueltas por mi querido maestro, profesor Doctor Don Leopáldo López Gómez, catedrático de Medicina Legal y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, quién me inspiró tema a desarrollar, me abrió las puertas de su Laboratorio y me orientó en el conocimiento de la bibliografía a él concerniente.

te; quede patente mi profundo y sincero agradecimiento al Dr. López Gómez pues gracias a él ha podido hacerse este modesto trabajo, advirtiéndome que los defectos que contenga son debidos a mis limitadas posibilidades, que no pude vencer.

Mi gratitud, igualmente sincera, al profesor adjunto de la mencionada cátedra, Doctor Don Juan Antonio Gisbert Calabuig, quien no solo me orientó al principio de los ensayos, sino que dada mi insuficiente preparación química me llevó de la mano, valga la frase, a través de todos los escollos que se me plantearon.

Ante tan competente Tribunal presento éste trabajo, fruto de muchas horas de estudio y trabajo, solicitando sea juzgado con la máxima benevolencia, que le consienta su rectitud. Si por los esclarecidos y relevantes méritos de los que me orientaron y ayudaron en éste trabajo, obtengo el ansiado título de Doctor, consideraré como satisfactorios los esfuerzos en él empleados y se verá realizado mi carísimo anhelo.

ANTECEDENTES HISTORICOS Y ETIOLOGIA DE LA INTOXICACION  
**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 substancias dañosas o la mordedura de ciertos animales, originaron víctimas, fué 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 dió una larga lista de tóxicos y hace ya un estudio del veneno por autonefasia, del rey de ellos, del arsénico; el arsenico. Decía que éste se halla en la Mysia, en el Helesponto, bajo la forma de crepimente (sandaraca) 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 aun el veneno, que en la mayor parte de los casos era el arsénico, bien en forma de anhídrido arsénico o de sulfuro de arsénico. Los romanos no solo conocieron los dos sulfuros de arsénico, sino que también obtuvieron por medio de reactivos o por medio de sublimación el ácido arsénico y hasta el arsénico metálico, según refiere OLYMPIODORO.

En ésta 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 substancias que tratan y a su manera de actuar y hasta respecto a su tratamiento, que no hubiese hecho DIOSCORIDES.

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 ésta época tratan sobre venenos, sobre la farmacodinamia de ellos y dan consejos sobre el tratamiento de las intoxicaciones autores árabes como MAIMONIDES, 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 lecha como raticida. A partir de ésta 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 CATON recobre valor y no pueda considerarse como muy exagerada: "No hay adúltera que no sea envenenadora". El veneno predilecto de la Italia renacentista fué el arsénico y no queremos pasar esta ocasión sin elevar 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 fué expulsado de ella, en 1.497, por ladrón y falsario. Pues bien, de este punto de partida como dice VOLLETT en el tomo 2º de la Grande Enciclopedia "la Historia ha aceptado estas imputaciones no solo entre protestantes y libre-pensadores sino también entre católicos, los que de cían que su existencia, probaba la indestructibilidad de la Santa Seda, que no puede 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 VICTOR HUGO, ALEJANDRO DUMAS siendo sus descabelladas e imaginarias descripciones utilizadas como fuentes de bibliografía a distintos autores entre ellos, el español JULIO-CESAR CERDEIRAS (22) que cita párrafos enteros de éstos 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 IBAÑEZ ROQUE CHABAS y ELIAS OLMOS CANALDA. También es curioso señalar como un autor tan escéptico como VOLTAIRE ridiculiza la idea de que Alejandro VI

muriere envenenado por ingerir equivocadamente la pongoña 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 éste 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(58) era una solución de arsénico en agua de cimbalaria.

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 ptemafnas.

Un poco posterior a estas fechas, se ponen de moda en Francia los envenenamientos, siendo el veneno más frecuente utilizado, el arsénico,

aunque también se empleó mucho el bicloruro de mercurio. Fué 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 éste delito que fué denominado "Cámara ardiente" o "Corte de los Venenos", teniendo su actuación lugar de 1.679 a 1682.

A pesar de todas las disposiciones, los envenenamientos continuaron aunque no fuesen tan numerosos y en 1.769 se creó otra vez una "Corte de Venenos" para perseguir especialmente a los envenenadores y hasta en colonias francesas como en la Martinica, en 1.886, tuvo que crearse una "Cámara Ardiente" para castigo de los culpables.

En el año 1.836, el químico inglés JAMES MARSH descubre el aparato de su nombre y la técnica para hallar el arsénico, no solo cuando la muerte es reciente, sino aún cuando el cadáver lleve largo tiempo enterrado; parecía que por éste motivo iba a desaparecer su empleo como tóxi-

co para hechos criminales y eso no ha ocurrido. Pocos años después de su descubrimiento (1.840) 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, no 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 milígramo; ahora bien BALTHAZARD en su obra "Orfila et l'affaire Lafarge" demuestra, que si el gran toxicólogo halló esa cantidad, era por que 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 hallaren arsénico en cantidad algo mayor, pero dijeron que la cantidad de arsénico encontrada no podía afirmarse que hubiese sido introducida como veneno, porque podría provenir directamente de la existencia del arsénico normal.

Fueron también famosos hacia ésta época las causas de Helena 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 periodo que más se usó, 169 casos, en el quinquenio 1.845 a 1.850.

Según BALTHAZARD (4) entre los años 1.885 a 1.919 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 1.838 a 1.839 hubieron 460 casos

de envenenamiento, de los cuales 184 eran imputables al arsénico, mientras que en 1.892 el número fué de 808, de los cuales era el arsénico el tóxico utilizado, en 21 de ellos.

La estadística publicada por LUDWIG (87), en Viena, en 1.910 y que se refiere a un periodo 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 éste 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 con-

sisten sobre todo en vómitos y diarreas albinas y como éstos 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 éstos criminales son analfabetos.

Vemos como resultado de éste breve repaso a la historia de la intoxicación arsenical, debida al crimen, que esta 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 éste 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 equívocación, etc.

Entre las intoxicaciones alimenticias debidas al contenido en arsénico de dichas substancias, 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 1.838: Una familia sufrió accidentes tóxicos por estar contaminada el agua por las aguas residuarias de una fábrica que producía papeles pintados con colores arsenicales. Un caso semejante fué descrito, en 1.866, 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 1.900 y fué originada porque los fabricantes de cerveza, con el fin de no disminuir sus ganancias, sacrificaban residuos amilácios 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 80 miligramos. La estadística oficial fué de 4.182 casos de intoxicación, el número de muertos fué superior a 300 (10).

Otro líquido que ha originado también intoxicaciones colectivas ha sido el vino, siendo famosa la ocurrida en Hyeres en 1.888 en que por error se adicionó a éste líquido en lugar de yeso, ácido arsenioso, y las muestras de dicho mosto, examinadas por SAMBUC(136), contenían de 1 a 16 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 PONCHET (15).

Un alimento que ha dado origen a intoxicaciones colectivas es

1

el pan siendo famosa la descrita por SEISSER (141), quien en 1.869, refirió la observación de 373 casos debidos a la adición de ácido arsénico a la harina. TAYLOR (156) tuvo la ocasión de ver 340 escolares que habían comido pan elaborado con harina mezclada con arsénito sódico, cada uno de ellos había ingerido alrededor de 7 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 1.925, 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 gra-

ves. Se halló que la cantidad de arsénico llegaba hasta 5 gránulos por libra de manzanas, estando dicho arsénico confinado practicamente 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 éstas 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 1.815 en que éste 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 éste 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, debidas 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 sulfuarseniates en los mordientes.

La causa principal de éste 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 substitución de éstos compuestos arsenicales se utilizan derivados de aninila y alquitrán; pero en la preparación de estos colores el ácido arsenioso 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 ésta intoxicación,

primero se atribuyó a la inhalación del polvo arsenical de las paredes; después HOMEN-SCHEIM (145) en 1.869 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.

CHVALLIER, GMELIN, y BASEDOW (30), opinaban, que la humedad y la composición 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.

GOSIO (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 GOSIO con lauchas que intoxicó en una atmósfera de gases alílicos, muriendo al poco tiempo; pero HAUSSEMAN (62) en 1.906, 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 e heridas, pero provoca la muerte de las células con lentitud, por un contacto prolongado. Este se debe a lesiones capilares que originan congestión, éxtasis, trombosis y de éste modo isquemia local

y necrosis. Esta actividad citolítica 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 caustico 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 lecciones 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 1.878, unos comerciantes desaprensivos adulteraban el almidón por medio de sulfato cálcico, uno de ellos por error, utilizó en lugar del yeso acco-

tumbrado, polvó de arsénico; se espolvoreó con él a 28 recién nacidos, muriendo 12 ó 13.

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 ésa 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 en interior de fármacos arsenicales, hemos de tener presente ah primer lugar los compuestos inorgánicos, siendo de éstos, el más frecuentemente empleado el arsenito potásico en el Licor de Fowler, utilizandose tam-

bién el arseniato sódico en el licor de Pearson y el ácido arsenioso dosado al milígramo en los gránulos de Dioscórides y éste mismo ácido en solución a 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 sólo vez, por ignorancia o equívocación del médico que administró una dosis muy alta y sostenida excesivamente, o bien por error del farmacéutico 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 11 gotas daban el centímetro cúbico, habiendo observado un sujeto tratado con licor de Fowler que presentó un cuadro de intoxicación arsenical por sobre dosis 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 mas que al arsénico se puede atribuir al grupo benzalico 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 coloidales.

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 tera-

peúttico.

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 SOLIMANN (144) que dá idéntica explicación para su uso en la intoxicación suicida como para la criminal: su fácil adquisición y la seguridad de su acción.

### DISTRIBUCION DEL ARSENICO 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 éste autor la cantidad de arsénico en miligramos contenidos en 100 gr. de víscera, serían las siguientes: Cerebro 0,04 mg.; Músculos 0,12 mg.; hígado 3,38 mg.; riñones 5,15 mg. 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.

Obtuve resultados muy diferentes a estos SCOLOSUBOFF (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.

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 cantida-

des 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, etc, 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

referidas a miligramos para la totalidad del órgano por él obtenidas, la siguiente:

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

Los resultados en la intoxicación lenta coinciden con los de SCOLOSUBOFF.

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

La cantidad de arsénico obtenido 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 1º

Anhidrido arsenioso en mg.  
per 100 g. de víscera.

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

Cuadro 2º

Anhidrido arsenioso en mg. en el  
total de vísceras.

Hígado	Riñón	Estómago
30,-	2,6	3,9
77,-	6,5	143,-
65,-	7,1	4,5
120,-	17,5	227,-
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 2 (véase el cuadro 1<sup>o</sup>); mientras que el promedio es alrededor de 10, cuando se relacionan las cantidades totales (cuadro 2<sup>o</sup>). Destacan 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 hígado es superior a la obtenida en los riñones.

Desde SCHIFF y HEFTER (139) se sabe que en la administración pre-

longada 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 éstas 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 exámen del cabello desde la raíz hacia la punta puede dar alguna indicación del tiempo transcurrido desde que el arsénico fué 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 como se destruyen.

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 JEANSEIME (72), la autopsia de una mujer que había sucumbido, después de haberle inyectado 0,20 g., 0,40 g y 0,40 g 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 JANSKO (74) 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 flocculados, los cuales son: 1º cúmulos granulares en las células del sistema retículo-endotelial; 2º cúmulos parecidos en los epi-

telios de Malpighio y en el epitelio de los tubulis uriníferos; 3º invasión difusa de las formaciones mesenquimatosas, especialmente del bazo; 4º embolias salvarsánicas en los capilares.

Los estudios químicos de KOLLS y YOUNANS (76) en perros, BULMER (17) en conejos y perros, D'HAENENS (40) en conejos y OSBORNE (117) en conejo revelan que el salvarsán se localiza preferentemente en aquellos órganos en los que la absorción mecánica es mas 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 mas constante. Muy interesantes resultan los trabajos de éste 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 mg. de

arsénico por kg. de peso del animal obteniendo los siguientes resultados: Con neocarsfenamina, 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 mg. de arsénico y los pulmones 1,3 mg.; el cacodilato muestra una distribución parecida, pero la cantidad de arsénico en hígado que a los 5 minutos de la inyección es de 2,25 mg. llega a 0,8 mg. a los 4 días. En cambio el arseniato sódico, que no flecula, mostraba una actuación muy diferente, originaba la muerte del animal a las 2 e 3 horas de inyectado y el hígado contenía 5 mg. de arsénico, mientras que el bazo contenía 0,8 mg. y los pulmones retenían de 0,35 a 0,75 mg.

Tanto en las intoxicaciones agudas o crónicas originadas por las arsenicales orgánicas e inorgánicas, 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 neocarsfenamina e cacodilato.

Según UNDERHILL y DIMICK (161), el bazo sólo capta los arsenica-

los 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 éste origen, pues ya ORFILA en 1.839, 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) en una comunicación a la Academia de Ciencias Francesa en 1.898 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 g. de órgano fresco: Glándula tiroidea 0,75; glándula mamaria 0,13; cerebro, cantidad variable e 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 éste arsénico normal no tiene interés toxicológico, pues no sobrepasa las milésimas de milígramo por 100 g. de víscera y según los cálculos de OGIER (112) la totalidad de las vísceras de un hombre adulto, contienen 0,3 mg. de arsénico y una cantidad de 750 g de órganos, que es la cantidad utilizada corrientemente para la investigación de arsénico, contiene 0,037 mg. del metaloide.

BAMFORD (5) señala que una concentración de 0,5 mg. por 100 g. 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 mg. y a ésta cantidad de arsénico le dá 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 o el subnitrate de bismuto. Este autor reunió los resultados de 116 casos cuyas vísceras fueron examinadas en el Laboratorio de Toxicología de Paris, por haber muerto en circunstancias sospechosas, pero sin que se tratase de intoxicaciones arsenicales. Solo en 17 casos la dosis de arsénico hallada era superior a la normal; pero únicamente en tres casos sobrepasaban la cantidad de 1 mg. y sólo en un caso era de 2,4 mg. En resumen sólo en un 3 % se hallaba una dosis excesiva de arsénico, pero débil, pues era de 1 a 2 mg.

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 tiempo transcurrido entre que se les inyectó por última vez el arsénico y el éxitus, oscilaba de 45 minutos a 120 días, la dosis usada por inyección eran de 10 a 20 cg. y la dosis total variaba de 30 cg. a 10 g. 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 mg., 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 mg., 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 mg., si había sido inyectado por vía subcutánea, aumentaba hasta 0,7 mg.

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

Cuarto.- Si la dosis, para la totalidad de vísceras es de og.,  
están de acuerdo en la hipótesis de una intoxicación arsenical.

TERAPEUTICA DE LA INTOXICACION ARSENICAL CON  
COMPUESTOS AZUPRADOS ADMINISTRADOS POR VIA  
PARENTERAL

Uno de los primeros compuestos azufrados usados para combatir las reacciones de la arsfenamina fué una droga llamada "intramine" (diertocaminotobenseno) recomendada por MC DONOUGH (95) en 1.916; FRASER y DUNCAN (49) emplearon un derivado de éste fármaco, al que denominaron "cestramine" y GREENBAUM (60) obtuvo buenos resultados con "thiesinamine" a la dosis de 3 gránulos en 10 cc. de agua, administrandole por vía intravenosa, diariamente o en días alternos.

El tiosulfato sódico fué 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 g. 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, excepte 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 sometidas 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 aún adicionando tiosulfato en exceso, sulfuro de arsénico; pero le conseguía cuan-

44

de el pH de la solución descendía a 4,5, que era cuando se desprendía azufre naciente del tiosulfato. De éstas experiencias se deduce, que administrando el tiosulfato por vía oral se formará sulfuros metálicos en el estómago; pero es improbable que se formen cuando la administración es parenteral. MENECHETTI (97) encontró, que el sulfuro de arsénico coloidal dado por vía oral es casi tan tóxico como el ácido arsenioso y precisamente ésta 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 éstas 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 1.924, MC.BRIDE y DENNIE (93) pensaron, que la acción beneficiosa

sa 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 éste 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 mg., los enfermos empeoraban de su erupción; que mejoraban cuando se volvía a administrar el tiosulfato y la cifra de arsénico excretada en 100 g. de orina estaba próxima a 1 dg.

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 el 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 ésta 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 éstos resultados a la falta de acción eliminadora de ar-

sénico 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, mas 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 antidoto 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 éstos últimos autores se lanzaron AYRES y ANDERSON (2) basándose, en que éstos 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 presen-

taban diversas dermatias, 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 cc. 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 combinar

se con el arsénico y por aumentar la diuresis; aumento de la diuresis que también fué hallado por BABA (3) y por FUSS y DAHLMANN (51), quienes además apreciaron aumento en la excreción de agua por la piel en sujetos afectos 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 aún cuando se emplee en solución altamente concentrada, la alcalinidad es muy ligera, este 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 e 40

del tiosulfato restante sería eliminado por la orina sin modificar.

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

SOLIMAN (144) opinaba, que el tiosulfato tenía una acción beneficiosa en las ictericias y dermatitis arsenicales, pero que también prestaba buenos 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 sulfureas 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 solo sobre el mecanismo de acción del tiosulfato, sino también sobre su efecto beneficioso y aún 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); éste úl-

timo, 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.

VOEGTLIN y DYER (165) inyectaron a conejos por vía intravenosa uno o dos gramos de tiosulfato sódico por kilogramo de peso sin apreciar síntomas en ellos; dosis de 4 gramos 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 g. de tiosulfato no les originó ningún trastorno; aumentando la dosis a 4 g. los síntomas eran muy alarmantes y consistían en convulsiones, opistótonos y paresias del tren posterior; pero en ninguno de éstos casos observó la muerte de los animales.

BABA (3) experimentó en ratones, apreciando que si se sobrepasaba la dosis de 3,8 g. de tiosulfato por kg. de peso, la muerte sobrevenia hacia las 4 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 o 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 g. diariamente sin causarles trastornos serios, aunque sí podía originarle diarreas y vómitos.

En general no ha variado mucho la dosis que recomendaron MU.BRIDE y DENNIE en 1.923 y cuyapauta de administración por vía intravenosa, era la siguiente: 0,3 g. el primer día, 0,45 g. el segundo, 0,6 g. el tercero, 0,9 el cuarto, 1,2 g. el sexto y 1,8 g. el octavo. En la intoxicación por sublimado corrosivo daban: 15 g. disueltos en 480 cc de agua por la boca y 1 g. por vía intravenosa, tres veces diariamente.

STOKES (153) aconseja que solo 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 g. por inyección intravenosa, semanal, sin que en ningún caso tuviésemos 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, ensayaron diversos compuestos azufrados sin conseguir resultados, éstos fueron: tiosulfato e hiposulfito sódico, tiosulfato amónico, el etil-tiosulfato, los ácidos tio-láctico, tio-acético y tio-glicólico, la rengalita, el trionato sódico, la glucosa mercaptal, xantato de potasio, ácido xanteacético, la 2,5 di-tio-piperacina y el glutatión sódico.

En 1.933, describía ROSENTAL (131), como consecuencia de un trabajo experimental, la acción antidética del metanal-sulfoxilato de sodio en la intoxicación mercurial causada a los perros. Este mismo autor (132) en 1.934, dió a conocer los primeros casos de intoxicación humana por sublimado corrosivo tratados con metanal-sulfoxilato de sodio con resultado eficaz.

El formaldehído-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 mercuríco al 1 x 1000 se le agrega gota a gota una solución al 5 x 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) vió que inyectado a la dosis de 0,5 a 1 g. por kg. 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 g. de Rongalita por kg. de peso del animal cada 4 o 5 horas para que se mantenga en sangre la concentración de 0,001 por 1000. Este mismo investigador junto con LLACER 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 2ª y 6ª hora después de la ingestión.

Cuando es inyectado por vía intravenosa a razón de 0,2 a 0,5 g. por kg. 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 menor cantidad.

ROSENTHAL (131) comprobó que esta dosis administrada por vía intravenosa 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 g. por Kg. de peso, en solución al 10 % si era administrada lentamente a ratas, conejos, cobayos y perros, era tolerada sin síntomas. Un gramo por Kg. inyectado diariamente durante tres semanas por vía intraperitoneal, a ratas, no provoca síntomas fuera de un dolor local pasajero y aumento de peso mas 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 g. por Kg. de peso en solución al 10%, originaba una acción purgante, apreciándose el metanal-sulfexilato 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 vió

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 g. por 100 g. de peso cuando era administrada por vía oral.

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

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 6 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 vió 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 nombrado anteriormente, han sido empleadas con cierto empirismo, pero a la que ahora nos vamos a referir, el 2-3-dimercaptoprepanol, fué 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 mas 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.

Fuó ONAKA (113), en 1.911, 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 hematies 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 1.921, emitió la idea, 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-clore-arsina ejercía sobre la catalasa hemática.

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

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

DRESEL (43), en 1.926, decía, que la velocidad de respiración de los tejidos normales de las ratas y del sarcoma de Jensen eran fuertemente inhibidos por concentraciones diluidas 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 1.909, sugirió, que los quimioceptores para el arsénico podrían ser los grupos sulfhidrilo e los oxhidrilo.

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 1.923 que la acción tripanocida del arsenóxido podía ser contrarrestada por la adición a la suspensión de tripanosomas, de cisteína, glutatión reducido u otro monotiol. En 1.925 (167) muestran, que la acción tóxica del arsenóxido en las ratas podrían ser prevenida o disminuída por la administración intravenosa de glutatión poco antes de inyectar el arsenical. En ambos experimentos fué necesario un gran exceso de glutatión para abolir los efectos del arsénico, en la proporción de 10 g.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.

6

La evidencia directa de la relación de la toxicidad del arsénico debida a su reacción con tioles esenciales de los tejidos fué 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. Usando su prueba del cianuro llegó a la conclusión, que la desaparición de estos grupos SH era debido más bien a su combinación que a su oxidación. Idéntica acción ejercían las sulfonas del gas mostaza y el isotiocianato de alilo.

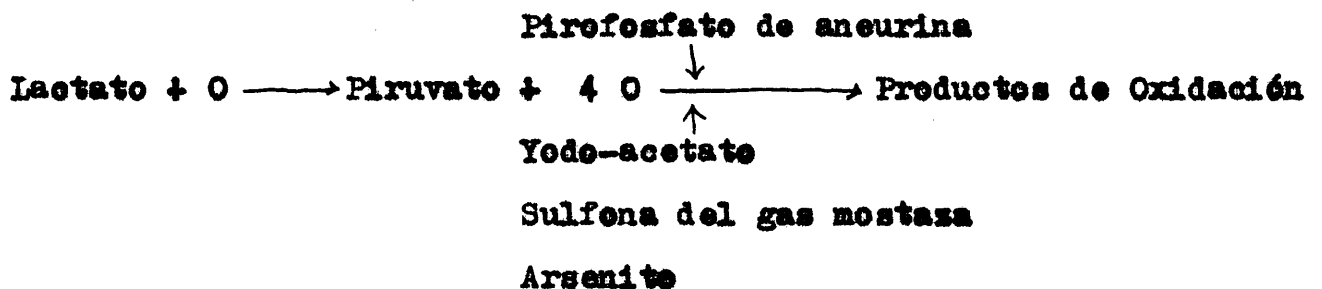
ROSENTHAL (130), en 1.932, evidenció, que el arsénico puede unirse al grupo tiólico contenido en las proteínas al mostrar que el arsénico trivalente no podía ser ultrafiltrado de las suspensiones de proteínas coaguladas por el calor, que contenían grupos tiólicos y a las que se había adicionado el arsénico. 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) vió, que el tri-glicolato-sódico y el glicol metilenoetileno tienen cierto efecto inhibitorio sobre la acción tóxica de la difenil-clorearsina en los ciliados.

MUIR y colaboradores (105) intentaron la detoxicación de conejos inyectados con neosalvarsán por medio del para-mercaptan-fenil-sulfonato sódico sin obtener resultado favorable e interpretaron el hecho como debido, a que el compuesto su 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 B<sub>1</sub> les condujo a una observación interesante sobre el mecanismo de acción de los vesicantes. En 1.935 PETERS, HYDIN 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 B<sub>1</sub>; en ambos casos había una acumulación

de piruvato procedente del lactato. También halló PETERS (118), que pequeñas concentraciones de bi-cloro-diethylsulfona 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 ciertos enzimas. También obtuvieron PETERS y WAKELIN (122) la evidencia de la existencia de un grupo SH esencial en éste sistema enzimático porque lograron su inhibición por el maleato sódico y la cisteína que contienen grupos S-S.

Al principio de la II. 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 -gliceresfosfato. 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 opistotono por avitaminosis B<sub>1</sub>.

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 1.940 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 STOKKEN y THOMPSON (149) ver "invitro" la reacción entre el arsénico y una proteína soluble, que contuviese grupos tiolicos. 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 rup-

tura de grupos -S-S de la queratina. El procedimiento general adoptado en sus experimentos fué 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 empleada 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 dialisis que el derivado obtenido del arsenito, en el primer caso permanecía todavía unida a la proteína un 84-87 % del arsénico,

mientras que solo era de un 30-35 % en el segundo.

Siguiendo el proceder Goddard y Michaelis oxidaron la querateína obteniendo la meta queratina, que no dá reacción con el nitroprusiato.

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

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 éstas investigaciones con meta queratina, arsenicales terapéuticos, la cantidad de arsénico obtenida era mucho mas pequeña que cuando se utilizaban los correspondientes derivados de querateína. Para demostrar que estas pequeñas cantidades de arsénico se debían a la adsorción, usaron como reactivo arseniato sódico, pues éste si no hay presentes grupos tiólicos no pasa a la forma trivalente, que es la reactiva, y cualquier cantidad de arsénico hallada en el derivado sería debida a la adsorción. No encontraron diferencia en la cantidad

de arsénico unido a la meta queratina 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:

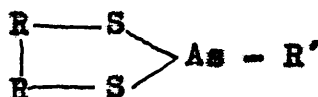


Supusieron, según esto, que si la querateína era tratada con arseniato sódico, la cantidad de arsénico hallada sería intermedia entre la obtenida del arsenito-querateína y el arseniato-metaqueratina; investigado este extremo la cifra de arsénico en el derivado arseniato-querateína era de 0,12 %.

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 ob-

tenido 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 mercaptan 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 2 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 2 grupos SH estrechamente unidos sobre el espacio en la misma molécula, formando un anillo, el cual podría ser:



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 ar-

arsenicales trivalentes podría ser debido a su combinación con dos grupos tiolicos 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. Primero, que el anillo formado entre el arsenical y el tiol fuese de 5 ó 6 miembros. Segundo, dado que la investigación era dirigida a encontrar un antidoto 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 mas rápidamente en ella, que los de molécula grande.

El primer ditiol que estudiaron fué el 3-4 tolmanoditiol y aunque

protegia notablemente los sistemas enzimáticos tenia una acción irritante local muy grande sobre la piel de la rata contaminada con lewisita y aunque la muerte era evitada, hacia suponer que los tioles aromaticos 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 dió resultado.

El tercero cuyas propiedades investigaron fue el 2-3 dimercaptopropanol, ya que por su similitud con el glicerol podria 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 ditioles y con seis monotioles, resultando en síntesis generales, el mas eficaz.

Comprobaron su utilidad adicionando el óxido de la lewisita o el arsenite 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 éste 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

7

por vía subcutánea a la dosis de 15 mg. por kg. 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 ml. 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 mg. por kg. del ditiel, 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 B.A.L. (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 mg.

En Oxford y después en Porton se comprobó que, el B.A.L. 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 B.A.L. resultaba de indudable utilidad tanto en los experimentos "in vitro" como "in vivo" para combatir la intoxicación arsenical.

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 tio-arsenito cíclico estable y la liberación de éste arsénico por la introducción de un ditiol que formase otro tio-arsenito cíclico más estable que el anterior era cierta, lo fundamental tenía que ser el tamaño del anillo para determinar la efectividad de los ditiolos. WHITTAKER (174) investigó este extremo, aprovechando la acción detoxicante de los ditiolos sobre el sistema de la piruvato-oxidasa, que previamente había sido intoxicada con lewisita.

Utilizó para este estudio, los ditiolos comprendidos en la serie que vá desde el etano-ditiol al dodecano-ditiol, observando que conforme aumentaba la distancia de los ditiolos 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 ditiolos

de mayor tamaño la actividad iba progresivamente aumentando hasta tener el etano-ditíol y el decano-ditíol aproximadamente la misma actividad.

Los monotíoles que e estudió, resultaron ineficaces para reactivar el sistema.

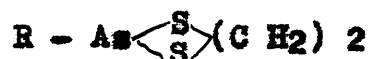
La explicación de esta zona de menor efectividad en los ditíoles cuando los anillos formados entre el ditíol y el arsénico es de 7 miembros en el caso del butano-ditíol y de 8 en el del pentano-ditíol, lo resolvió WHITTAKER recurriendo a los estudios de RUCZIKA (134) sobre la labilidad de las cetonas 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-COMPTÉ (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 junta 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 ditiolos 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 ditiolos de mayor tamaño que el butano ditiol 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 ditiolos podría ser explicada como resultado de dos factores opuestos: el primero sería la decreciente actividad de los ditiolos 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.

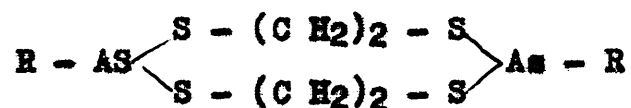
Esta explicación debe ser excluida, según WHITTAKER, por lo inefi-

cas que resultan los monotioles para reactivar y proteger el sistema enzimático. Resulta difícil comprender como el octanoditioel resulta un activo antídoto de la intoxicación arsenical, mientras que el etilhexane-tioel que tiene parecidas propiedades físicas no tiene acción eficaz, sino es recurriendo a la teoría del anillo; y si esto es así, la mayor actividad de los ditioles de mayor tamaño que el butanoditioel 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 mas 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 B.A.L. en las 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 ditioi; considerándole así STOCKER, THOMPSON y WHITTAKER (152) comprobaron "in vitro", que el B.A.L. protegía al sistema piruvato-oxidasa, 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 arsifenamina, neo-arsifenamina y arsenóxido, siendo en el caso de este último, tres equivalentes de B.A.L. suficientes para verificar la protección y 6, si se trataba de neo-arsifenamina.

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

EAGLE y MAGNUSON (45) recopilaren 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, WEYTS y BACO (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 ésta 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 mg. por Kg. 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 difenilcionarsina, 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 4 primeras horas y más especialmente a las 3 y 4 horas subsiguientes a la inyección del ditiel.

HEUSGHEM, MIGNOLET, VIVARIO y BACQ (64) observaron aumento de la can-

84

tividad de arsénico en orina tras la administración de BAL en un caso que presentaba leuceopenia 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 fué tratada con BAL, señalando DEBOBERT (39) que en todas las polineuritis, 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 2 horas coincide con el nivel más alto en el arsénico urinario hallado por WEXLER y EAGLE, que es de la 2 a 4 horas después de haber sido aplicado el BAL, deduciéndose que el ditioel 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 Kg. de peso de ratas, según la vía de administración. Percutánea, de 2 a 3 g.; intraperitoneal de 100 a 113 mg.; intramuscular 113 mg.

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

Si la cantidad administrada era  $1/3$  o  $1/4$  de la dosis letal, era posible reiterarla cada 3 o 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, blefaroespasma y edema

conjuntival. Los perros presentaban además frecuentemente náuseas y vómitos. Estos síntomas regresaban pronto; pero si la dosis era mas 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 cardiacas, 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 aún en éste caso duraban mas tiempo, que los testigos.

También apreciaron acidosis originada por la acumulación de ácido lactico 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 COVIAN (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 4<sup>0</sup> mg. por Kg. 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, blafaroespasma y salivación. Si la dosis es mayor se produce depresión respiratoria, edema pulmonar y convulsiones.

De éstos síntomas, la salivación y el lagrimeo son originados por intermedio del parasimpático, siendo el edema conjuntival y el blafaroespasma 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 ditioi, succu-

biendo 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 éstos animales lo único que se apreció fué 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 2 horas.

Según MODELL (102) la mínima dosis de BAL, que inyectada al hombre puede originarle síntomas tóxicos, es de 3 a 5 mg. por kg. de peso; si la dosis es de 8 mg. le origina marcada sintomatología, pero es completamente reversible al cabo de una o dos horas; la dosis de 5 mg. por kg. 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 ditioel 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, hicieron 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 %. Dedujeron de ésto, que el BAL se uniría con el magnesio, logrando su expulsión del organismo, e 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 ditioel a su gran poder reductor

TYE y SIEGEL (160) recomiendan administrar 25 mg. 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 0,6 mg. 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 diital, el estado de la función hepática pues CAMERON, BURGESS y TRENWITH (19) han demostrado en conejos, a los que provocaban lesiones hepáticas con tetrafluuro 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 tar-

93

da 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 radiactivo, 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  $S_{35}$  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.

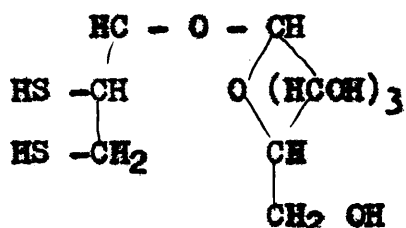
Dosis.- La dosis a utilizar, según los americanos, es 2,5 mg. por kg. de peso, pudiendo llegar a 4 mg. según la gravedad del caso, pues a ésta dosis solo origina ligeros trastornos, siendo la vía de administración intramuscular. Se puede reinyectar cada 4 o 6 horas.

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 GUZMAN BARRON (61) comprobó la acción de varios ditioles para reactivar la succínico-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 introducir el BAL, obtuvieron DANIELLI y colaboradores (33 y 34) de Cambridge, este compuesto era el denominado por ellos BAL-GLUCOSIDO o BAL-INTRAV.

Tenían la idea que el antídoto ideal contra la lewisita debía reunir las siguientes condiciones: Primera, ser atóxico, segundo, ser difusible en todo el sistema circulatorio; tercero que impidiese el tránsito presente en sangre a las células; cuarto, que fuese capaz de eliminar el tóxico de las células atacadas y quinto, 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-GLUCOSIDO, cuya fórmula es:



Experimentalmente comprobaren que la D.L.50 para las ratas era de 7,5 g. por kg. 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 g. por kg. 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 mg. por kg. de BAL y 1 a 1,5 g. 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 mg. por kg. de pe-

so, hallando un aumento en la excreción de zinc y cobre en la orina.

Recientemente los autores franceses han preconizado el empleo del tiomalato disódico o 3.606 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 cloroforme 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 estas, mejor efecto que con el BAL. En la intoxicación por arsénico, el compuesto que utilizó fué el novarseno-benzol.

También comprobé que a la dosis de 6 mg. por 100 g. 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 tionalato disódico y posteriormente durante otros tres días BAL. Dosificaron la cantidad de arsénico que existía en orina un día antes y después de administrar cada 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 tionalato. Sugieren éstos autores que estos resultados son debidos a que la penicilina fué el primer medicamento utilizado y por eso desplazaría el arsénico menos fijado. El BAL que fué utilizado en último lugar, originó mayor eliminación del arsénico

que el tionalate.

WATRIN y colaboradores (197) han obtenido buen resultado en casos de eritrodermia postesalvarsánica cuando han utilizado tionalate-disódico a la dosis diaria de 2 g. por vía intravenosa, recomendado 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 arsenite 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 mas bien perjudicial.

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

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

APORTACION 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 tratamiento pudieran imprimir a los postulados básicos de la investigación toxicológico-legal del arsénico. En efecto, tales antidotos, con su acción movilizadora del arsénico visceral, podía 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 incognita de las diferencias de localización en las distintas vísceras que podían ser o nó la misma que suele ocurrir en las in-

toxicaciones 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, accidentar-tes, 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, hacen que sean sometidos los casos de supervivencias, incluso cortas, a los tratamientos antidóti-cos recientes; si posteriormente, el intoxicado fallece, se le plan-tea 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 éstos hallazgos con la reali-dad 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 per-sonal, constituyendo esta Memoria los resultados de nuestras investi-gaciones 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 antídotos 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 hialurenidasa, por las consideraciones que mas 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.

### DOSIFICACION DEL ARSENIICO

Para proceder a éste estudio planteado, el primer problema que se nos presentó, y que tuvimos que resolver, fué ligrar 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; pués 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 tubes 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, 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 ma-

terial necesario nos inclinó por un método de éste 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 metaloide precipitado se hace reaccionar, en medio clorhídrico, con yodo N/100, y a continuación se titula el exceso de yodo con tiosulfato N/500.

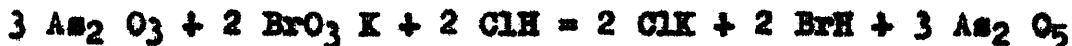
Este método en nuestras experiencias no nos dió resultado, además de ser sumamente enojoso por la duración y por las numerosas manipulaciones a realizar.

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 añade 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:

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

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

$$1000 \text{ c. c. de } \text{BrO}_3 \text{ K, } 0,01 \text{ N} = \frac{\text{As}_2 \text{O}_3}{400} = \frac{197,96}{400} = 0,4949 \text{ gr.}$$

Por consiguiente:

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

0, referido directamente a arsénico, mediante un cálculo análogo.

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

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 sulfuro-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 destrucción 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 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 cubico mas de ácido nítrico; instantáneamente se desprende un torrente de vapores nitrosos y se decelera el líquido; se sigue calentando hasta nuevo ennegrecimiento y emisión de humos blancos, en cuyo momento añadimos nuevamente ácido nítrico y repitiendo una vez mas si el líquido vuelve a ennegrecer. 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.

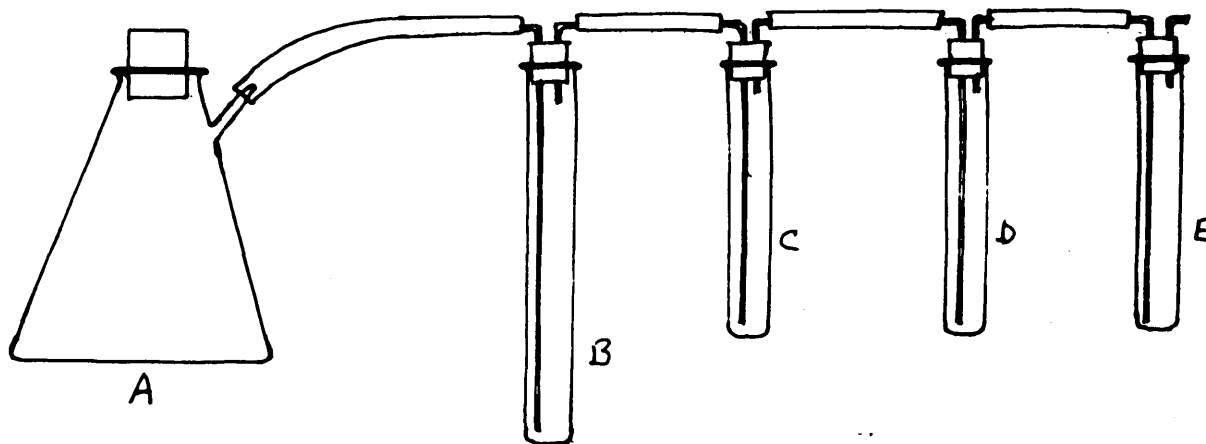
b) Reacción propiamente dicha. Los reactivos necesarios son:

- 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 cc. 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 pr'actica 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 <sup>110</sup> añade entonces de golpe 25 grs. de granalla de zinc, tapando rápidamente con un tapón de goma que se ajusta fuertemente.

Con anterioridad se ha conectado la tubuladura lateral del matras de Kitasato con los tubes de burbujeo, tal como se vé 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  $\text{SH}_2$  que haya podido producirse por reducción del ácido sulfúrico; en cada uno de los restantes - C, D y E - que son simplemente tubes

de ensayo ordinarios, se colocan 4 cc. 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 vá burbujando en los cuatro tubes. El contenido del tubo B ennegrece por la formación del sulfuro de plomo y en los otros tres tubes se vé también un ennegrecimiento debido a la precipitación de la plata reducida, que es tanto mas intenso cuanto mayor cantidad de arsénico tenía la muestra. En los casos en que dicha cantidad es muy baja, solo se ennegrece el tubo C, no haciéndolo mas 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 tubes, 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
- 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 g. de bromato potásico en un litro de agua destilada y de esta 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 roja-anaranjada.

Ahora se vá 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  $\text{BrO}_3\text{K}$ , 0,01 N = 0,4949 mgrs. de  $\text{As}_2\text{O}_3$ ; e

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

El viraje es sumamente neto, proporcionando esta técnica tal co-

113  
no la hemos descrito, una recuperación de arsénico un 3 por 100 aproximadamente por debajo de la cifra real del arsénico existente en las vísceras.

VIAS Y TECNICAS SEGUIDAS EN LA ADMINISTRACION DEL ARSENICO  
Y LOS ANTIDOTOS.

\*\*\*\*\*

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 antidotos: Tiosulfato, metanal-sulfoxilato sódico, BAL y esta última droga adicionada de hialuronidasa.

El compuesto arsenical elegido para obtener los envenenamientos fué 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 mg. por Kg. de peso ocurría la muerte siempre en 8 horas si la dosis era de 2,5 mg. la muerte ocurría de 24-25 horas después de la ingestión. La absorción

de 0,6 mg. por Kg. originaba accidentes no mortales.

Mas interesante resultan las investigaciones de BROVARDEL (13) que revelan las variaciones en el grado de toxicidad según la vía de penetración del tóxico, la especie y la edad del animal; obtuve los siguientes resultados en el cobayo: la dosis mínima mortal de ácido arsenioso por 100 g. de peso era en inyección intraperitoneal 1,6 mg. en inyección subcutánea 1,3 mgs.; y si era introducido por vía digestiva los resultados eran poco constante, oscilando 2 a 3 mg.

Ensayos preliminares hechos por nosotros, para tantear la dosis tóxica nos dieron la de 1 mg. por 100 gr. de cobayo usando la vía intraperitoneal. 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 1000 en agua destilada, preparada disolviendo 101,10 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

estirilizaban y cerraban a la lampara.

El arsénico fué 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 ocurría 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 mg. de anhídrido arsenioso por cada 100 g. de peso del animal. B) al segundo 2 mg. para idéntico peso. C) a los del tercero se les inyectaba 1 mg. por 100 g. 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 fué administrada por vía intraperitoneal o intracardiaca, para poder com

probar si había diferencias apreciables entre ambas y el tiosulfato <sup>117</sup>  
fué administrado en idéntica forma que ésta 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 cg.; Rongalita, 10 cg.; respecto al BAL nuestros primeros ensayos (que no forman parte del protocolo adjunto) lo fueron utilizando la dosis de 7 mg. por 10<sup>o</sup> g. de peso, por constar en la literatura consultada que la dosis

L.50 del BAL en ratas era de 11, 3 mg. para aquel peso y que cuando ésta disminuía a 9,5 mg. solo 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 mg. por 100 g. que fu' e 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 fué: Una vez administrado el arsénico, en el momento correspondiente se inyectaba con 0,4 cc. 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 jerin-

guilla por otra cargada con la dosis de BAL precisa.

Los productos utilizados en este trabajo han sido:

Anhidrido 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'Herio, 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 Iby, que viene en ampollas de 4 c.c. de solución oleosa al 5 %

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

XXXXXX

Con cada cobayo se procedió de la misma manera. Los cobayos que morían espontáneamente antes de las 24 horas de la intoxicación forma-

ban un lete aparte; los que llegaban vivos a las 24, a las 48 o 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 g. 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 sirvieran de control.

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

En cada aparte señalaremos:

1º.- 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.

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

2º. En la primera parte de esta memoria hemos citado las cantidades dadas por KUHN-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 de 6 kg. 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 Kg. 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.

3º 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-

te. Para mayor claridad, y como las cantidades absolutas vienen expresadas en décimas, céntesimas y aún milésimas de miligramos, 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 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. de peso Núm. de cobayos, 4 (Núm. 1, 4, 7 y 8 del protocolo) todos mu-

rieron espontáneamente antes de haber transcurrido 24 horas de su

**intoxicación.**

Cantidad de arsénico en el total de vísceras. . . . .	0,588 mg.
Coefficiente de recuperación . . . . .	14,3
Equivalente tóxico . . . . .	9,51 cg.
<b>Coefficientes de reparto vísceras:</b>	

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

**Lote B.- Cobayos inyectados con 2 mg. de anhídrido arsenioso per 100 g. de peso.**

Número de cobayos 2 (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 mg.
Coefficiente de recuperación . . . . .	18,53

Equivalente tóxico . . . . . 20,26 eg.

**Coefficientes de reparto visceral:**

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

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

Este lote lo constituyen dos hembras gávidicas (nrs. 5 y 6 del protocolo) que fueron los dos únicos, de un total de 6 animales que fueron inyectados a la dosis de 1 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. 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.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras 0,739 mg.  
 Coeficiente de recuperación . . . . . 10,26  
 Equivalente tóxico . . . . . 11,95 og.  
 Coeficientes de reparto visceral:

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

## GRUPO II

### TRATADOS CON TIOSULFATO:

Lote A. Cobayas inyectados con 1 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. 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 (números 21, 22, 23, 24 y 50 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de

vísceras. . . . .	0,385 mg.
Coefficiente de recuperación . . . . .	7,70
Equivalente tóxico . . . . .	5,16 cg.
Coefficientes de reparto visceral :	

Bazo . . . . . 7,35

Riñones. . . . . 10,90

Encéfalo . . . . . 7,95

Corazón. . . . . 5,95

Pulmones . . . . . 6,68

Hígado. . . . . 51,69

Músculos(10 g) 9,25

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

El n<sup>o</sup>. de cobayos en que concurre esta circunstancia son tres: los n<sup>os</sup>. 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 habérsele inyectado el arsénico.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0,273 mg.
Coefficiente de recuperación. . . . .	7,35
Equivalente tóxico . . . . .	4,26 eg.
Coefficientes de reparto visceral:	
Bazo. . . . .	7,16
Riñones. . . . .	12,88
Encéfalo. . . . .	8,50
Corazón . . . . .	13,36
Pulmones . . . . .	7,24
Hígado. . . . .	36,76
Músculos (10 g). . . . .	14,10

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

Unicamente 2 cobayos sobrepasaron las 48 horas (nums. 49 y 53 del protocolo) muriendo el primero de ellos espontáneamente a las 70 horas y siendo el otro sacrificado a las 72.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras 0,199 mg.

Coefficiente de recuperación. . . . . 4,43

Equivalente tóxico . . . . . 3,02 og.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo . . . . . 13,20

Riñones. . . . . 12,24

Encéfalo . . . . . 8,68

Corazón . . . . . 6,25

Pulmones . . . . . 7,53

Hígado . . . . . 40,93

Músculos (10 g.) . . . 10,80

Lote B.- Cobayos inyectados con 2 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. de peso.

Número de animales, 2 (nums. 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 mg
Coefficiente de recuperación. . . . .	5,83
Equivalente tóxico . . . . .	7,22 cg.

Coefficientes de reparto visceral:

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

Lote C.- Cebayos inyectados con 1 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. de peso, reinyectados con la misma dosis a las 24 horas . Este lote lo forman 5 animales (nums. 25, 26, 27, 30 y 31 del protocolo) de los cuales, una vez se les prae-

tió la reinyección, ninguno alcanzó una supervivencia de 48 horas con posterioridad al momento en que la primera dosis de arsénico les fué administrada.

Cantidad de arsénico en total de vísceras. . . .	0,45 mg.
Coefficiente de recuperación . . . . .	5,28
Equivalente tóxico . . . . .	6,52 eg.
Coefficientes de reparte visceral :	
Base . . . . .	5,72
Riñones. . . . .	14,94
Encéfalo . . . . .	5,85
Corazón . . . . .	6,66
Pulmones . . . . .	6,81
Hígado . . . . .	47,60
Músculos (10 g.) . . . . .	12,09

### GRUPO III

#### TRATADOS CON METANAL-SULFOXILATO SODICO

LOTE A).- Cobayos intoxicados con 1 mg. de anhídrido arsenioso por

100 g. de peso.

- a). Muertos espontáneamente antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación. Esta circunstancia concurre en 10 cobayos (Nums. 54, 55, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 72 y 73 del Protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras. . . . . 0,404 mg  
 Coeficiente de recuperación. . . . . 10,87  
 Equivalente tóxico . . . . . 7,17 cg.  
 Coeficientes de reparte visceral:

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

b). Sacrificados a las 24 horas de la intoxicación. Se hizo esto con 4 cobayos (nums. 63, 69, 70 y 71 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras. . .	0,345 mg.
Coefficiente de recuperación . . . . .	10,02
Equivalente tóxico . . . . .	5,36 eg.

Coefficientes de reparte vísceras:

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

e). Muertos entre las 24 y las 48 horas de su intoxicación. Este aparte lo forman 2 cobayos (nums. 58 y 59 del protocolo), muriendo el primero espontáneamente a las 36 horas

de su intoxicación y el 2º fué sacrificado a las 48 horas.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras. . . 0,325 mg.  
 Coeficiente de recuperación . . . . . 6,76  
 Equivalente tóxico. . . . . 4,73 cg.  
 Coeficientes de reparte visceral:

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

d). Sacrificados a las 72 horas de su intoxicación: 2 cobayos (num. 56 y 57 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras . . 0,2293 mg.  
 Coeficiente de recuperación. . . . . 3,77

Equivalente tóxico. . . . . 2,70 cg.

Coefficientes de reparto visceral:

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

LOTE B).- Inyectados con 2 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. de peso. Dos cobayos (Nums. 60, y 61 del protocolo) que murieron antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

Cantidad de arsénico en el total de visceras. . . . .	0,381 mg
Coefficiente de recuperación. . . . .	6,29

Equivalente tóxico. . . . . 7,39 cg.

Coefficientes de reparte visceral:

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

LOTE C).- Debido al escaso número de cobayos, que alcanzaron una supervivencia de 24 horas cuando se les administró 1 mg. de anhídrido arsenioso, por 100 g. de peso y fué 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 mg de anhídrido arsenioso por 100 g. de peso.

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

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

Cantidad de arsénico en el total de vísceras. 0,487 mg

Coefficiente de recuperación . . . . . 10,44

Equivalente tóxico. . . . . 5,98 cg.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo. . . . . 5,90

Riñones . . . . . 17,25

Encéfalo. . . . . 4,38

Corazón . . . . . 7,22

Pulmones. . . . .	6,75
Hígado. . . . .	46,97
Músculos. (10 g.)	11,34

b).- Sacrificados a las 24 horas de su intoxicación.

2 cobayos (Núms. 9 y 17 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras 0,166 mg.

Coefficiente de recuperación . . . . . 4,01

Equivalente tóxico. . . . . 2,47 eg.

Coefficientes de reparto visceral:

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

Al llegar a éste punto precisa una aclaración para justificar

la marcha ulterior. Las esperanzas puestas en la eficacia antidé-  
tica del BAL no fueron corroboradas por los resultados obtenidos,  
ya que de los 6 cobayos tratados con BAL en el lote A), solamente  
sobrevivieron 24 horas 2 y de los cuatro inyectados en el lote C)  
sobrevivieron los 4, lo que dá un 60 % de supervivencias cuando se  
les intoxica con la dosis de 1 mg. 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, algun principio que facilitara su  
"difusión", lo que podría mejorar aquellos decepcionantes resulta-  
dos.

Estos datos experimentales, junto con el hallazgo necropsico  
de encontrar "in loco" parte del BAL inyectado son los que justifi-  
can el asociar al BAL el factor de difusión .

Por ello, las experiencias con BAL solo 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 5º grupo.

LOTE B). Cobayos inyectados con 2 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. de peso. Dos cobayos (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 mg.
Coefficiente de recuperación. . . . .	14,41
Equivalente tóxico. . . . .	14,02
Coefficientes de reparte visceral:	
Bazo. . . . .	2,12
Riñones . . . . .	22,11
Encéfalo. . . . .	3,13
Corazón . . . . .	4,62
Pulmones. . . . .	3,28
Hígado. . . . .	53,01
Músculos (10 g) . . . . .	11,53

**LOTE C).**— Cobayos inyectados con 1 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. de peso, reinyectados con la misma dosis de arsénico a las 24 horas. Constituye este aparte, 4 cobayos (Nums. 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 mg.

Coefficiente de recuperación . . . . . 6,96

Equivalente tóxico. . . . . 9,01 eg.

Coefficientes de reparte visceral:

Bazo . . . . . 4,15

Riñones. . . . . 14,44

Encéfalo . . . . . 6,14

Corazón. . . . . 4,91

Pulmones . . . . . 8,05

Hígado . . . . . 57,91

Músculo (10 g) . . . . . 3,61

GRUPO V

## TRATADOS CON BAL-HIALURONIDASA

LOTE A).- Cobayos inyectados con 1 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. de peso.

a).- Muertos antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación. El número de cobayos en que se dió ésta circunstancia es de 4 (Núms. 33, 44, 45 y 47 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras 0,305 mg.

Coefficiente de recuperación. . . . . 7,08

Equivalente tóxico. . . . . 5,16 cg.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo. . . . . 11,80

Riñones . . . . . 18,79

Encéfalo. . . . . 6,22

Corazón . . . . . 9,54

Pulmones. . . . .	9,77
Hígado. . . . .	26,55
Músculos (10 g.). . .	17,06

b).- Sacrificados a las 24 horas de su intoxicación 5 cobayos (Nums. 32, 33 (bis), 35, 41 y 43 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras.	0,153 mg.
Coefficiente de recuperación. . . . .	3,67
Equivalente tóxico. . . . .	2,41 eg.

Coefficientes de reparto visceral:

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

c).- Sacrificados a las 48 horas de su intoxicación 2 cobayos

yes (núms. 40 y 42 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras. . .	0,165 mg.
Coefficiente de recuperación. . . . .	2,55
Equivalente tóxico. . . . .	2,21 cg.
Coefficientes de reparto visceral:	

Bazo. . . . .	6,47
Riñones . . . . .	15,77
Encéfalo. . . . .	16,—
Corazón . . . . .	13,03
Pulmones. . . . .	4,88
Hígado . . . . .	38,71
Músculos (10 g) . . . .	4,52

d).— Sacrificados a las 72 horas de su intoxicación. 2 cob-

ros (Núms. 39 y 46 del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras 0,088 mg.

Coefficiente de recuperación. . . . . 1,32

Equivalente tóxico. . . . . 0,94 cg.

Coefficientes de reparto visceral:

Bazo .c. . . . . 12,18

Riñones. . . . . 19,14

Encéfalo . . . . . 4,16

Corazón . . . . . 14,24

Pulmones . . . . . 12,38

Hígado . . . . . 23,17

Músculos . (10 g.) . 14,54

LOTE B). Cobayos inyectados con 2 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. de peso. Este lote lo forman 2 cobayos (Núms. 34 y 36 del protocolo). El primero murió a las 7 horas de administrársele el arsénico y el segundo fué sacrificado a las 24 horas.

a).- Muerto antes de las 24 horas de su intoxicación  
(Cobayo nº 34, del protocolo).

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0,347 mg
Coefficiente de recuperación . . . . .	3,67
Equivalente tóxico . . . . .	4,65 eg.

Coefficientes de reparto visceral:

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

b).- Sacrificado a las 24 horas. Cobayo nº 36.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0,207 mg
Coefficiente de recuperación. . . . .	1,87
Equivalente tóxico . . . . .	3,10 eg.

Coefficientes de reparto visceral:

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

LOTE C). Cobayos inyectados con 1 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. de peso reinyectados con la misma dosis a las 24 horas: 2 cobayos (n<sup>o</sup>s. 37 y 38 del protocolo). El primero murió a las 14 horas de haberselo reinyectado el arsénico y el segundo fué sacrificado a las 24 horas.

a).- Muerte espontáneamente a las 14 horas de la segunda administración de arsénico. Cobayo n<sup>o</sup> 37.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras	0,320 mg.
Coefficiente de recuperación . . . . .	3,21
Equivalente tóxico. . . . .	4,11 eg.

**Coefficientes de reparto visceral:**

Bazo. . . . .	3,43
Riñones . . . . .	26,87
Encéfalo. . . . .	4,68
Corazón . . . . .	11,56
Pulmones. . . . .	8,12
Hígado . . . . .	32,50
Músculo (10 g)	12,81

b).- Sacrificado a las 24 horas de la reinyección de arsénico. Cobayo nº 38.

Cantidad de arsénico en el total de vísceras 0,174 mg.

Coefficiente de recuperación. . . . . 1,74

Equivalente tóxico. . . . . 2,88 eg.

**Coefficientes de reparto visceral.**

Bazo. . . . .	4,02
Riñones . . . . .	18,96
Encéfalo. . . . .	8,62
Corazón . . . . .	10,91

Pulmones. . . . .	12,64
Hígado. . . . .	31,03
Músculo (10 g.) . .	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 reparte visceral.

A).- SOBREVIVENCIAS. En los animales testigos, inyectados con 1 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. de peso, se consigue una supervivencia del 33,33 por 100 de los animales intoxicados. Si se les inyecta 2 mg. por 100 g. 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 antidotos, 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 5 que se dejaron sobrevivir, fallecieron dos antes de las 48 horas, uno se sacrificó en éste momento presentando acusada sintomatología tóxica, otro falleció antes de las 72 horas y el último aunque llegó a esta hora le hizo con gran alteración de su estado general.

En el tratamiento por metanal-sulfexilatosódico, sobrevivieron 24 horas un 44 %, lo que mejora los resultados testigos, y de los que pasaron de este plazo, solo 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 éstos resultados nos parecieron bajos proporcionalmente a las esperanzas puestas en este antídoto, dedicando los animales correspon-

dientes 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 este el BAL solo y la rongalita. El tiosulfato aunque de espectacular resultado en las primeras 24 horas, este no se consolida, falleciendo en 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 éste antídoto deben mejorar los resultados tardíos y sobre todo la asociación de 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 las 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 mg. de anhídrido arsenioso por 100 g. 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 demostrado. En efecto, en tal estado de

gestación se hallaban los dos únicos animales testigos, de un lote <sup>154</sup> de 6, que inyectados a la dosis de 1 mg. por 100 g. 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 4 gravídicas. De todas ellas solamente en una se produjo el aborto por hemorragia retroplacentaria.

B).- COEFICIENTE DE RECUPERACION. 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 vé claramente las diferencias favorables al BAL-hialuronidasa, con el cual se consigue la recuperación mas baja del arsénico inyectado, o dicho de otra manera, con el cual se con-

sigue una mayor movilización, y eliminación del arsénico visceral. 15  
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 (GRAFICA Nº 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 mas bajo que los demás, cuando los animales sobreviven 24 horas, (lo que solo permite el BAL-hialuronidasa) el coeficiente desciende a la mitad aproximadamente. Todo ello se aprecia claramente en la gráfica numero 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 ron-

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

C) EQUIVALENTE TOXICO. También aquí vamos a reunir los resultados correspondientes y plasmarlos gráficamente para mayor claridad.

En la gráfica nº 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 solo con el BAL-hialuronidasa dá en este último plazo, una cifra inferior al og. si bien muy próxima a él 0,94 og. (GRAFICA Nº 4).

Este equivalente aumenta proporcionalmente cuando se eleva la dosis de arsénico (Gráficas nums. 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 supe-

ran la cifra del eg. en el primer caso la cifra mas baja es de 3,10 eg. sacrificando el animal a las 24 horas, y en el segundo 2,88 eg. en el mismo momento. Sobrevivencias mayores eran muy difíciles de lograr con éstas dosis tan elevadas de arsénico (GRAFICAS 5 y 6).

D). COEFICIENTE 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 un mg. por 100 g.).

En los tratados por tiosulfato, el hígado acumula igualmente la mayor cantidad de arsénico, también con notable predominio. En segundo lugar se acumula en el 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.

Ahora bien, los valores obtenidos en general en los animales tratados con cualquiera de los antídotos, permiten observar que disminuyen 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 mg. en una sola inyección y tratados con BAL-hialuronidasa se ven valores en el riñón netamente superiores a los hepáticos.

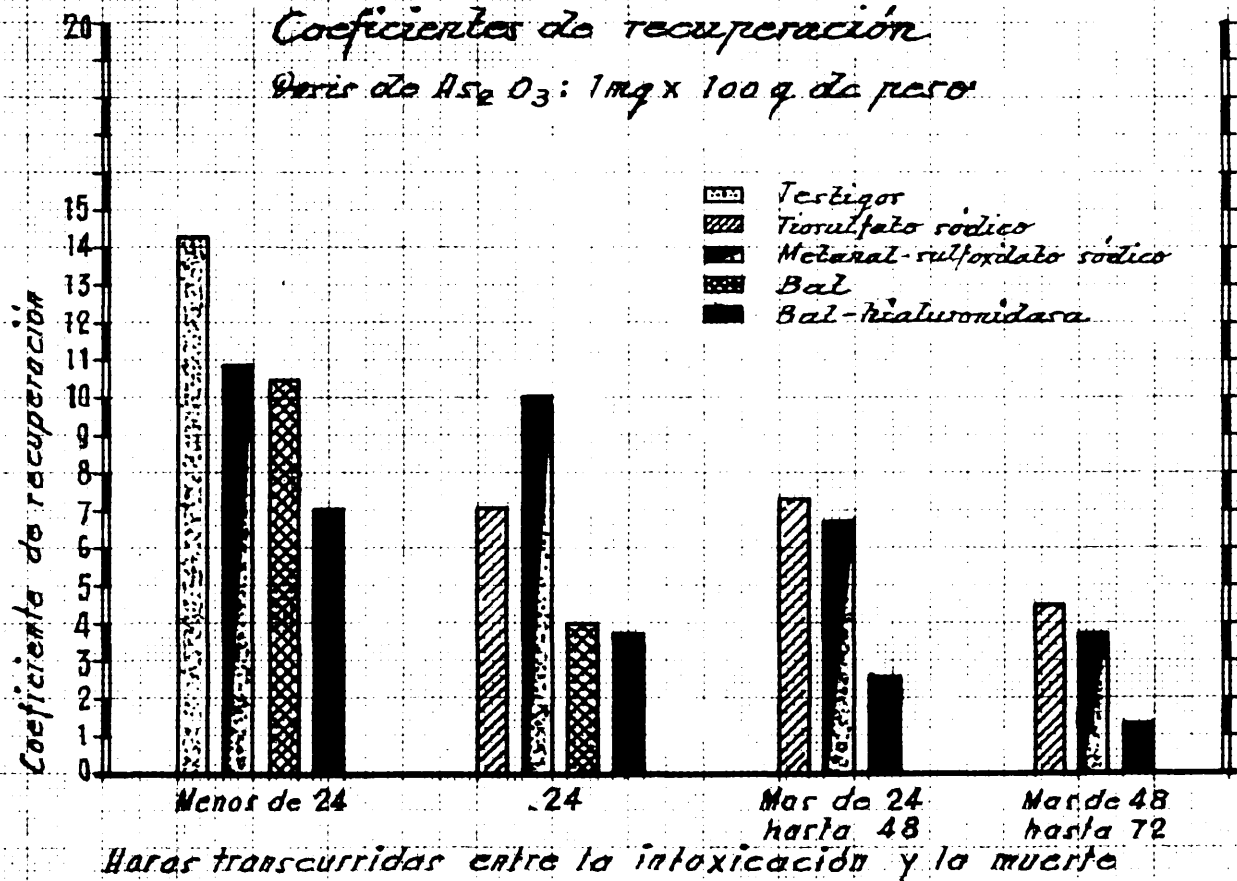
Estos resultados parecen confirmar la teoría de la movilización arsenical por los antídotos, facilitando su eliminación que explicaría su localización, o mejor, su hallazgo en el riñón. Y las diferencias de unos casos a otros vendrían justificadas por la capacidad movilizadora de los distintos antídotos. En este sentido sigue ocupando el pri-

ner lugar el BAL, sobre todo asociado a la hialuronidasa, en cuyo caso es imprescindible la investigación del arsénico en el riñón.

# Gráfica n° 1

Coefficientes de recuperación

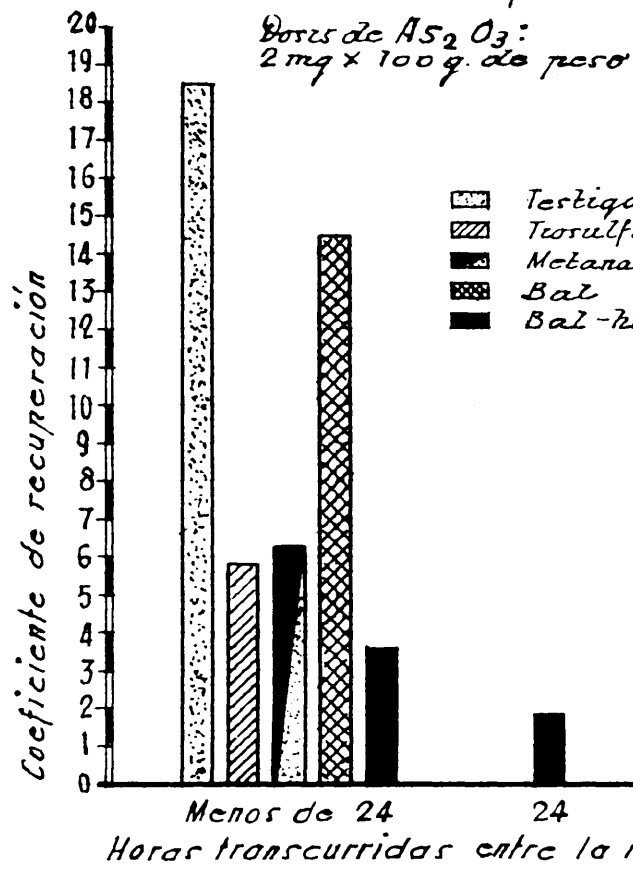
Dosis de  $As_2O_3$ : 1mg x 100 g de peso



### Gráfica n° 2

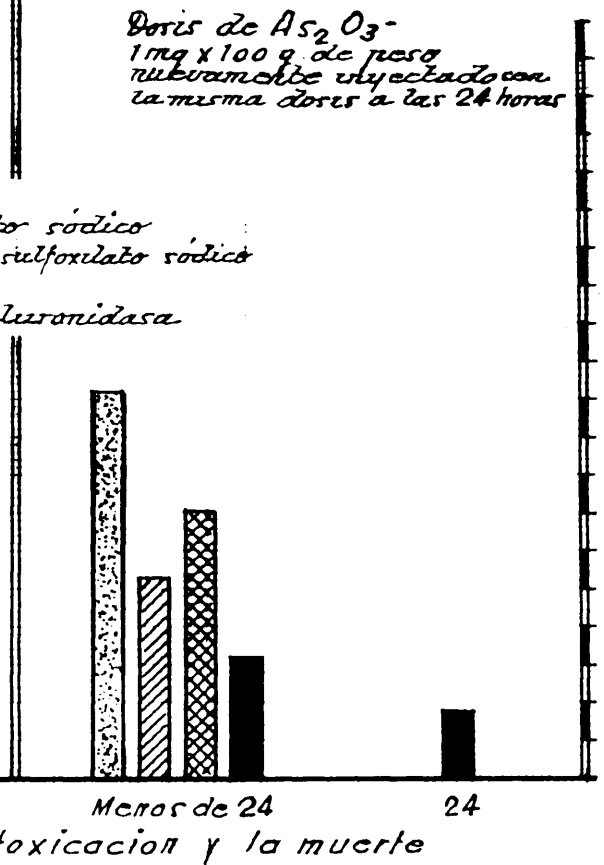
Coefficientes de recuperación

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



### Gráfica n° 3

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

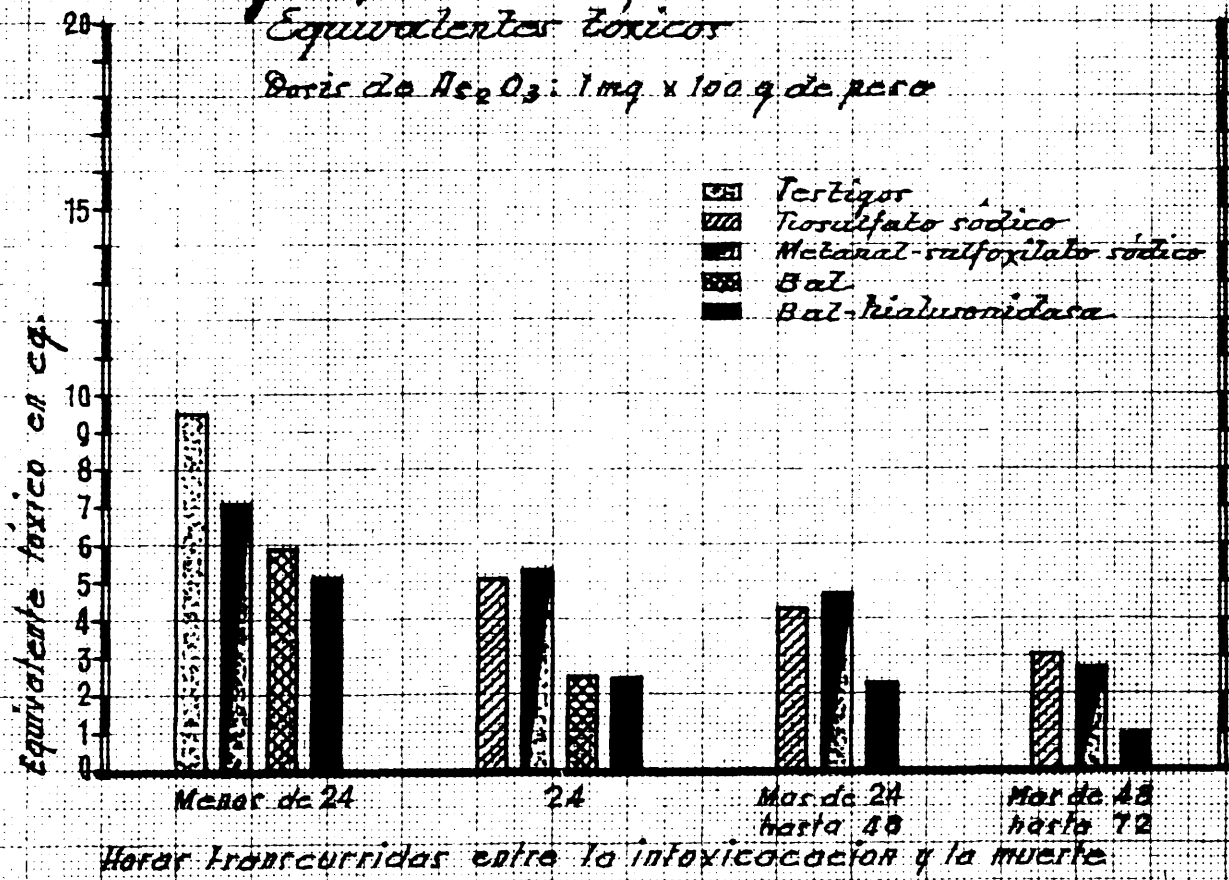


Horas transcurridas entre la intoxicación y la muerte

# Gráfica n° 4

## Equivalentes tóxicos

Basis de  $As_2O_3$ : 1 mg x 100 g de peso

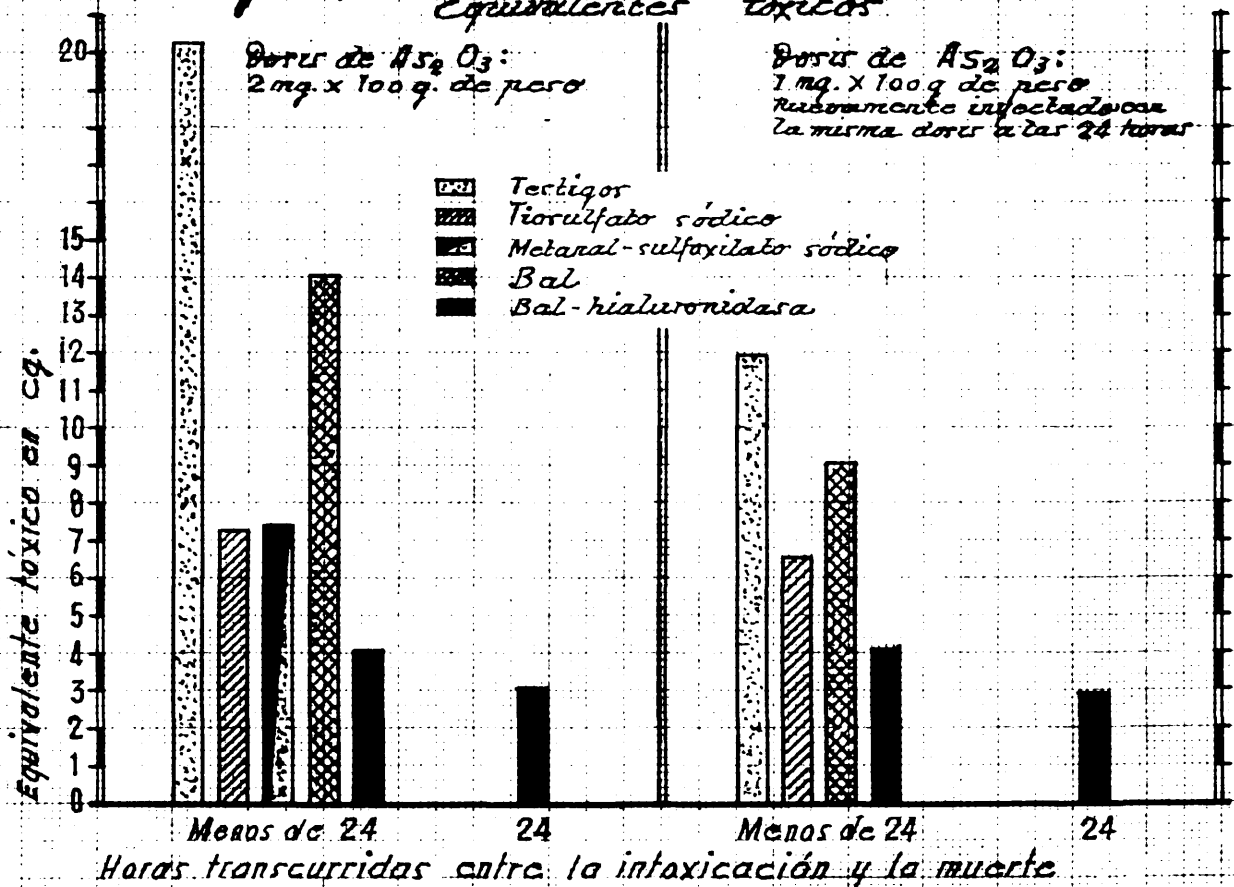


**Gráfica n° 5**  
Equivalentes

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

**Gráfica n° 6**  
tóxicos

Dosis de  $As_2O_3$ :  
1 mg. x 100 g. de peso  
Reabramente infectado con  
la misma dosis a las 24 horas



## C O N C L U S I O N E S

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

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

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

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

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

5ª.- Nuestras experiencias demuestran, que de estos antídotos

el que concede una mayor supervivencia, dentro de las primeras 24 horas, es el tiosulfato.

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

7º.- Los resultados obtenidos con el metanal-sulfoxilato sódico son inferiores a los 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.

8º.- No se han observado diferencias, en cuanto a la efectividad, porque el tratamiento se haya iniciado tras la intoxicación o se haya retrasado hasta 2 horas, cuando se utiliza el tiosulfato o el metanal-sulfoxilato sódico. En cambio, con el BAL-hialuronidasa se obtienen mejores resultados cuando el tratamiento se inicia 1 ó 2 horas después de la intoxicación, que si se hace inmediatamente.

9º.- 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<sup>o</sup>.- 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<sup>o</sup>.- 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<sup>o</sup>.- 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<sup>o</sup>.- Calculando el equivalente tóxico del arsénico encontrado en las vísceras para ponerle en relación con los valores que se hallan en el hombre, se ha observado que en todos los casos se encuentran ci-

fras centigramáticas, que permiten excluir el arsénico terapéutico y diagnosticar la intoxicación arsenical.

14ª.- Como única excepción hemos de señalar que con el BAL-hialuronidasa se obtienen cifras de 0,94 cg. 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.

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

16ª.- 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 éstos valores, con predominio de las cifras halladas en el riñón sobre las del hígado.

17ª.- Si la cantidad de tóxico administrada es elevada la can-

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

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

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

## PROTOCOLO EXPERIMENTAL.

COBAYO N° 1.- Peso 500 g. Hembra

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

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 2.- Peso 390 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso, 7,8 g. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 nº 3.- Peso 325 g. Hembra.

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

<u>Vísceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Base	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 nº 4.- Peso 370 g. Macho.

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

<u>Vísceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Base	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 Nº 5.- Peso 350. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3,5 mg; 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 Nº 6.- Peso 370 g. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3,7 mg. Se repite esta dosis a las 24 horas muriendo el animal antes de las 48 horas de haberse efectuado la primera administración del tóxico.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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° 7.- Peso 380 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3,8 mg. Muere a las 12 horas.

<u>Vísceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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° 8.- Peso 370 g. Hembra.

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

<u>Vísceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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° 9.- Peso 330 g. Macho.

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

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 10.- Peso 275 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 2,75 mg. a la hora de la intoxicación se le administra 13,75 mg. de BAL, repitiéndose 3 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 Nº 11. Peso 330 g. Macho.

170

Dosis de anhídrido arsenioso: 6,6 mg. A la hora de la intoxicación se le administra 16,5 mg. de BAL repitiéndose 3 horas después esta inyección. Muere dos horas después de la segunda inyección de BAL

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 Nº 12.- Peso 330 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 6,6 mg. A la hora de la intoxicación se le administra 16,5 mg. de BAL repitiéndose tres horas después esta inyección. Muere a la media hora de la segunda inyección de BAL que fué administrado estando el animal en periodo comatoso.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 13.- Peso 750 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 7,5 mg. Simultáneamente se le inyecta 37,5 mg. de BAL, dosis que se vuelve a administrar a las 3 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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,-	0,026

COBAYO N° 14.- Peso 550 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5,5 mg. Simultáneamente se le inyecta 27,5 mg. de BAL, dosis que se vuelve a administrar a las 3 horas. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 15.- Peso 550 g. Macho

Dosis de anhídrido arsenioso: 5,5 mg. A las 2 horas se le inyecta 27,5 mg. de BAL, dosis que se vuelve a administrar a las 3 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 5 horas de la intoxicación por haber muerto el animal espontáneamente antes.

<u>Vísceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 16.- Peso 550 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5,5 mg. A las 2 horas se le inyecta 27,5 mg. de BAL, dosis que se vuelve a administrar 3 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.

<u>Vísceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 17.- Peso 470 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4,7 mg. A las 2 horas se le inyecta 23,5 mg. de BAL dosis que se vuelve a administrar a las 3 horas. Se sacrifica por golpe a la nuca a las 24 horas de la intoxicación.

<u>Vísceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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

COBAYO N° 18.- Peso 480. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4,8 mg. a las 2 horas se le inyecta 24, mg. de BAL, dosis que se vuelve a administrar 3 horas después. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<u>Vísceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 19.- Peso, 450 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4,5 mg. A las 2 horas se le inyecta 22,5 mg. de BAL, dosis que se vuelve a administrar 3 horas después. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 20.- Peso, 400 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4 mg. A las 2 horas se le inyecta 20 mg. de BAL, muriendo 2 horas después.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 Nº 21. Peso 370 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3,7 mg. A la hora se le inyecta 8 cg. 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 Nº 22.- Peso 450 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4,5 mg. A las 2 horas de la intoxicación se le administra 8 cg. de tiosulfato por vía intracardiaca; se repite esta inyección tres horas después. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 24 horas.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 23.- Peso 590 g. Hembra gravídica.

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

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 24. Peso 560 g. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5,6 mg. Simultáneamente se le inyecta 8 cg. de tiosulfato sódico por vía intraperitoneal, que se repite 3 horas después. Muerto por golpe en la nuca a las 24 horas.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 25.- Peso 460 g. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4,6 mg. A la hora de la intoxicación se le inyecta 8 cg. de tiosulfato sódico por vía intraperitoneal, repitiéndose 3 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 26.- Peso 460 g. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4,6 mg. Simultáneamente se le administra 8 cg. 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 habersele administrado el arsénico por vez primera.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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

COBAYO N° 27.- Peso 375 g. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3,75 mg. A las dos horas de la intoxicación se le inyecta 8 cg. de tiosulfato por vía intracardiaca, repitiéndose 3 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.

<u>Vísceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Base	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 N° 28.- Peso 425 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 8,5 mg. Simultáneamente se le inyecta 8 cg. de tiosulfato sódico por vía intraperitoneal. La administración del antídoto se repite por la misma vía 3 horas después. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<u>Vísceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Base	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 N° 29.- Peso 510 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 10,2 g. Simultáneamente se le administra 8 cg. de tiosulfato por vía intracardiaca, se repite esta inyección 3 horas después, estando el animal en estado comatoso y tarda poco en morir.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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

COBAYO N° 30.- Peso 410 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4,1 mg. A la hora de la intoxicación se le administra 8 cg. de tiosulfato sódico por vía intraperitoneal, se repite esta inyección 3 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 31.- Pese 400 g. Hembra.

180

Dosis de anhídrido arsenioso: 4 mg. A la hora de la intoxicación se le administra 8 cg. de tiosulfato por vía intracardiaca, se repite esta inyección 3 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Base	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 N° 32.- Pese 300 g. Macho

Dosis de anhídrido arsenioso: 3 mg. Simultáneamente se le administra 15 mg. de BAL asociado con 2 unidades Schering de hialuronidasa, se repite la inyección de la asociación medicamentosa 3 horas después. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 24 horas.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Base	0,45	0,0037
Riñones	3,3	0,019
Encéfalo	2,1	0,026
Corazón	1,5	0,007
Hígado	11,2	0,037
Músculos	10,-	0,015

COBAYO N° 33.- Peso 275 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 2,75 mg. Simultáneamente se le administra 13,75 mg. de BAL asociado con 2 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 33 (bis). Peso, 450 g. Hembra

Dosis de anhídrido arsenioso: 4,5 mg. A la hora de la intoxicación se le administra 22,5 mg. de BAL asociado con 2 unidades Schering de hialuronidasa, se repite la inyección de la asociación medicamentosa, 3 horas después. Muere por golpe en la nuca a las 24 horas.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 Nº 34.- Peso 470 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 9,4 mg. A la hora de la intoxicación se administra 23,5 mg. de BAL adicionado de 2 unidades Schering de hialuronidasa, se repite la inyección de esta asociación medicamentosa 3 horas después. Muere a las 7 horas de habérselle administrados el arsénico.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Bazo	0,7	0,011
Riñones	4,9	0,131
Encéfalo	3,3	0,011
Corazón	2,3	0,041
Pulmones	5,6	0,022
Hígado	19,1	0,09
Músculos	10,-	0,041

COBAYO Nº 35.- Peso 350 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3,5 mg. A las 2 horas de la intoxicación se le administra 17,5 mg. de BAL asociado con 2 unidades Schering de hialuronidasa, se repite la inyección de la asociación medicamentosa, 3 horas después. Se sacrifica mecánicamente a las 24 horas de su intoxicación.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 36.- Peso 525 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 10,5 mg. A las dos horas de la intoxicación se le administra 26,25 mg. de BAL asociado con 2 unidades Schering de hialuronidasa. Se repite la inyección de la asociación medicamentosa 3 horas después. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 24 horas.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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

COBAYO N° 37.- Peso 480 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4,8 mg. a la hora de la intoxicación se le administra 22 mg. de BAL adicionado con 2 unidades Schering de hialuronidasa, se repite la inyección de la asociación medicamentosa 3 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 38.- Peso 500 g. Macho.

Anhidrido arsenioso administrado: 5 mg. A las dos horas de la intoxicación se le administra 25 mg. de BAL adicionando con 2 unidades Schering de hialuronidasa. Se repite la acción medicamentosa 3 horas después. A las 24 horas de la intoxicación se le vuelve a administrar la misma dosis de arsénico y antidoto. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 48 horas de habersele administrado el arsénico por vez primera.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 39.- Peso 750 g. Hembra.

Dosis de anhidrido arsenioso: 7,5 mg. A las dos horas de la intoxicación se le administra 37,5 mg. de BAL adicionado con 2 unidades Schering de hialuronidasa, repitiéndose la inyección de la asociación medicamentosa, 3 horas después. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 72 horas de la intoxicación.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 40.- Peso 560 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5,6 mg. A las dos horas de la intoxicación se le administra 28 mg. de BAL adicionado con 2 unidades Chering 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Bazo	0,95	0,--
Riñones	5,95	0,026
Encéfalo	3,8	0,072
Corazón	4,-	0,03
Riñones	3,9	0,022
Hígado	22,5	0,056
Músculos	10,-	0,019

COBAYO N° 41.- Peso 550 g. Macho

Dosis de anhídrido arsenioso: 5,5 mg. A las dos horas de la intoxicación se le administra 27,5 mg. de BAL adicionado de 2 unidades Schering de hialuronidasa, repitiéndose tres horas después la inyección de esta asociación. Muere a las 24 horas por golpe en la nuca.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 Nº 42.- Peso 500 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5 mg. A la hora de la intoxicación se le administra 25 mg. de BAL adicionado con 2 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 habérsele administrado el arsénico.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Bazo	0,6	0,007
Riñones	5,2	0,011
Encéfalo	3,8	0,000
Corazón	2,2	0,007
Pulmones	4,6	0,000
Hígado	22,5	0,03
Músculos	10,-	-

COBAYO Nº 43.- Peso 540 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5,4 mg. A la hora de la intoxicación se le administra 27 mg. de BAL adicionado con 2 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Bazo	0,6	-
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 N° 44.- Peso, 360 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3,6 mg. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 18,5 mg. de BAL adicionado con 2 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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

COBAYO N° 45.- Peso 650 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 6,5 mg. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 32,5 mg. de BAL adicionado con 2 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 46.- Peso 625 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 6,25 mg. A las dos horas de la intoxicación se le administra 31,25 mg. de BAL adicionado con 2 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 47.- Peso, 325 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso: 3,25 mg. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 16,25 mg. de BAL adicionado de 2 unidades Schering de hialuronidasa. Se le repite la inyección de la asociación medicamentosa tres horas después. Muere antes de transcurridos 24 horas de su intoxicación.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 Nº 48.- Peso 350 g. Macho.

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

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 Nº 49.- Peso 550 g. Macho.

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

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Bazo	0,6	0,019
Riñones	4,5	0,015
Encéfalo	3,2	-
Corazón	3,5	0,022
Pulmones	4,5	0,015
Hígado	19,-	0,13
Músculos	10,-	0,007

COBAYO N° 50.-,Peso 325 g. Hembra

Dosis de anhídrido arsenioso, 3,25 mg. A las dos horas de la intoxicación se le inyecta 8 cg. de tiosulfato por vía intracardíaca, repitiéndose tres horas después esta dosis por la misma vía. Sacrificado a las 24 horas de su intoxicación por golpe en la nuca.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 51.- Peso 550 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso, 5,5 mg. A las 2 horas de la intoxicación se le inyecta 8 cg. de tiosulfato por vía intraperitoneal, repitiéndose 3 horas después esta dosis por la misma vía. Muere a las 40 horas de su intoxicación.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Bazo	0,8	0,03
Riñones	6,5	0,045
Encéfalo	2,8	0,022
Corazón	2,-	0,03
Pulmones	3,7	0,022
Hígado	19,-	0,16
Músculos	10,-	0,03

COBAYO Nº 52.- Peso 250 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso, 2,5 mg. A la hora y a las cuatro horas de la intoxicación se le inyecta 8 cg. de tiosulfato por vía intracardiaca. Se sacrifica por golpe en la nuca a las cuarenta y ocho horas.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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

COBAYO Nº 53.- Peso 375 g. Hembra.

Anhídrido arsenioso administrado: 3,75 mg. A las 2 y a las 5 horas de la intoxicación se le inyecta 8 cg. de tiosulfato por vía intraperitoneal. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 72 horas de la administración del arsénico.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 54.- Peso 540 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso, 5,4 mg. A las 2 y a las 5 horas de la intoxicación se le administra 10 cg. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardíaca. Muere antes de haber transcurrido 24 horas de su intoxicación.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 55.- Peso 470 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 4,7 mg. A la hora de la intoxicación se le administra 10 cg. 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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

COBAYO N° 56.- Peso 600 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso, 6 mg. A la hora y a las 4 horas después de la intoxicación se le inyecta 10 cg. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardiaca. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 72 horas de su intoxicación.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 57.- Peso 610 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso: 6,1 mg. A las 2 horas y a las 5 horas de la intoxicación se le inyecta 10 cg. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardiaca. Se sacrifica a las 72 horas de su intoxicación por golpe en la nuca.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 58.- Peso 500 g. Hembra gravídica.  
 Dosis de anhídrido arsenioso: 5 mg. A la hora y a las 4 horas después de su intoxicación se le inyectan 10 cg. de metanal sulfoxilato sódico por vía antracardíaca. Muere a las 36 horas de su intoxicación por aborto con hematoma retro-placentario.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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

COBAYO N° 59.- Peso 460 g. Macho  
 Dosis de anhídrido arsenioso, 4,6 mg. A las 2 y a las 5 horas después de su intoxicación se le inyecta 10 cg. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intraperitoneal. Se sacrifica a las 48 horas por golpe en la nuca.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 Nº 60.- Peso 275 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso, 5,5 mg. A la hora de la intoxicación se le administra 10 cg. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardiaca muriendo 2 horas después.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 Nº 61.- Peso 325 g. Macho.

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

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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

COBAYO N° 62.- Peso 275, g. Macho.

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

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 63.- Peso 275 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso, 2,75 mg. A la hora y a las 4 horas de la intoxicación se le administra 10 cg. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intraperitoneal. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 24 horas.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 64.- Peso g. Macho.

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

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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

COBAYO N° 65.- Peso 325 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso, 3,25 mg. Inmediatamente después de la intoxicación se le inyecta 10 cg. 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 66.- Peso 375 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso, 3,75 mg. A las 2 horas de la intoxicación se le administra 10 cg. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardíaca, muriendo dos horas más tarde.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 67.- Peso 375 g. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso, 3,75 mg. A las 2 horas de la intoxicación se le administra 10 cg. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intraperitoneal. Tres horas después, hallándose el animal en estado comatoso, se repite su administración por esta vía, idéntica dosis. Muere tres horas después de la segunda inyección del antídoto.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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

COBAYO N° 68.- Peso 425 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso, 4,25 mg. A la hora de la intoxicación se le administra 10 cg. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardiaca. Muere 2 horas después.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 69.- Peso 575. Hembra gravídica.

Dosis de anhídrido arsenioso: 5,75 mg. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 10 cg. 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 N° 70.- Peso 425 g. Hembra.

Dosis de anhídrido arsenioso, 4,25 mg. A las 2 y a las cinco horas de su intoxicación se le administra 10 cg. de metanal-sulfoxilato sódico por vía intracardíaca. Se sacrifica por golpe en la nuca a las 24 horas de la inyección del arsénico.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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

COBAYO N° 71.- Peso 250 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso, 2,5 mg. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 10 cg. 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
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 Nº 72.- Peso 325 g. Macho.

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

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Base	0,5	0,03
Riñones	4,2	0,019
Encéfalo	2,8	0,03
Corazón	2,1	0,026
Pulmones	4,2	0,026
Hígado	12,-	0,213
Músculos	10,-	0,052

COBAYO.- Nº 73.- Peso 325 g. Macho.

Dosis de anhídrido arsenioso, 3,25 mg. Inmediatamente después de la intoxicación se le administra 10 cg. 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.

<u>Visceras</u>	<u>Peso en g.</u>	<u>Arsénico obtenido en mg.</u>
Base	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

B I B L I O G R A F I A

- 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.- Zentralblatt 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. 1902.
- 11).- BRACONNOT.- Ann. d'Hygien pub. et med. Leg.- 1ª serie. XX, 90, 1838.
- 12).- BROUARDEL.- G.- Etudes sur l'arsenicisme. Tesis de Paris, 1897.
- 13).- BROUARDEL., P.- Les empoisonnements criminels et accidentels.  
Paris, 1902.
- 14).- BROUARDEL, P.- Les Intoxications. Paris, 1904.
- 15).- BROUARDEL, P., y POUCHET, G.- Annal. d'Hygien pub. et med. leg.  
3ª serie, XIV, 73, 1885.

- 16).--BROWN, H. y KOEMER, J.A.-- Jour. Pharm. Exper. Therap. LIII, 462, 1934.
- 17).-- BULMER.-- Citado por Sellmann (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.-- Quaterley 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 Derebert y Hadengue. (39).
- 24).-- COHEN, A., KING, H y STARNGEWAYS, W.I.-- Jour. Chem. Sec. 3043, 1931.
- 25).-- CRASNARU, L. y GRAVILESCU, N.-- Compt. Rend. Soc. Biol. CXXI, 226, 1935.
- 26).-- CURTIS, A.G. y YOUNG, A.G.-- Jour. Lab. Clin. XIII, 628, 1928.
- 27).-- CHAPUIS.-- Précis de Toxicologie. 3ª edición. Paris 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<sup>a</sup> serie  
XIV, 12, 1866.
- 30).- CHEVALIER, GMELIN y BASEDOW, citados per P. Brouardel (14)
- 31).- CHEYMOL, J. y LECHAT, P.- Ann Pharm. Franç. V, 172, 1947.
- 32).- DAGUET. Citado per ARGUMOSA en Rev. Clinic. 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 nº4,97, 1947.
- 35).- DEGOS, R., LORTAT-JACOB, Et., POULET, J., LE BRETON, R. y  
REGNIER, F.- Bulet. Sec. Franç. Derm. et. Syphi nº 3.  
281, 1950.
- 36).- DELGAS, J.-Annal. Pharm. Franç. VII, 181, 1950.
- 37).- DENIGES.- Bulet. Sec. Ph. Berdeaux .227, 1907.
- 38).- DENNIE, C.- Arch. Derm. Syph. XLI, 328, 1940.
- 39).- DESROBERT, L. y HADENGUE, A.- Arch. Malad. Preff. X, 237, 1949
- 40).- D'HAKNENS.- Citado per Sellmann (144)
- 41).- DICKENS, F.- Biochem. Jour, XXVII, 1141, 1933.

- 42).-- DIOSCORIDES.- Citado per HOFFER en el Tomo I de Histoire de la Chimie. Paris, 1866.
- 43).-- DRESEL, K.- Biochem. Zeite. 178, 70, 1926.
- 44).-- DURBANER, 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 per SULZBERGER, M. y BAER, R., en Jour. Amer. Med. Assoc. CXXXIII, 293, 1947.
- 48).-- FLURY, F.- Zeits ges. exp. Med. 13, 523, 1921.
- 49).-- FRASER y DUNCAN.- Citadas por Stokes. (153).
- 50).-- FRAZIER, C.N.- Jour. Amer. Med. Assoc. LXXIII, 537, 1927.
- 51).-- FUSS, S. y DAHLMANN, F.- München. med. Wochschr LXXIII, 345, 1925.
- 52).-- GARNIER, L.- Compt. Rend. Sec. Biol. LVII, 738, 1909.
- 53).-- GAUTIER, A.- Compt. Rend. Acad. Scien. CXXIX, 929, 1899.
- 54).-- GAUTIER, A.- Bull. Acad. Med. 3<sup>e</sup> serie. XLII, 567, 1899.
- 55).-- GAUTIER, A.- Compt. Rend. Acad. Scien. CXXXVII, 159, 1903.
- 56).-- GILMAN, A., PHILIPS, F.S., ALLEN, R.P. y KOELLE, E.S.- Jour. Pharm. Exp. Therap. LXXXVII, Sup., 85, 1946.

- 57).- GIBBERT CALABUIG y SOLER CALVO, *Anales Clinica Med Forense de Madrid* II 421, 1953.
- 58).- GOSIO.- *Azione di alcune muffs sui composti fissi d'arsenico.* Roma, 1892.
- 59).- GRANDE COVIAN.- *Revista Ibya.* VI, 210, 1948.
- 60).- GREENBAUM.- Citado por Stokes. (153).
- 61).- GUZMAN BARRON, E.S. y KALNITSKY. G.- *Bioch. Jour.* XLI, 346, 1947.
- 62).- HAUSSMAN.- Citado por Buzze (18).
- 63).- HESSE, E.- *Arch. f. exp. Path u Pharmacol.* CXXII, 354, 1927.
- 64).- HEUSCHEM, MIGNOLET, VIVARIO y BAOQ. *Acta Med. Leg. et. Soc.*, 360, 1948.
- 65).- HOFMANN, E. y SCHREUS, H.T. *München. Med. Wochenschr.* LXX, 1481, 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, LLACER, A.G. y RUIZ, F.- *Rev. de la Soc. Arg. Biol.* X -264, 1934.
- 69).- HUG, E., SANGUINETTI, L.V.- *El Día Médico* nº 55, 1211, 19 Agost. 1935.
- 70).- HUG, E., SANGUINETTI, L.V., BRACHT, R. y REMOLI, J.A. *Prensa Médica Argentina* 31, 1470, 1935.

- 71).--JANSO.-- Citado per Sellmann (144).
- 72).-- JEANSEIME.-- Citado por Velázquez. (163).
- 73).-- JUSTO.-- Citado por Buzze (18).
- 74).-- KAHANE.-- Compt. Rend. Sec. Biol. CVC. 48, 1932.
- 75).-- KOHN-ABREST, SICARD y PARAF.-- Compt. Rend. Acad. Scien. LXXII, 301, 1921.
- 76).-- KOLLS y YOUNANS, citados per Sellmann (144).
- 77).-- KOCH.-- Citado por Muir. Steenhouse y Beecker. (105).
- 78).-- KUHN, H.A. y LOEWENHART, A.S.-- Jour. Pharm. Exp. Therap. XXV. 160, 1925.
- 79).-- KUHN, H.A. y REESSE, H.H. Jour. Amer. Med. Assoc. LXXXIV, 1804, 1925.
- 80).-- LANNELONGUE.-- Citado por Velázquez (163).
- 81).-- LASCH, citado per Sellmann (144).
- 82).-- LEWIN.-- Traité de Toxicologie. Paris, 1903.
- 83).-- LICHWITZ, A. y BERNAL, P. Sem. Hosp. XXII 1911, 1946.
- 84).-- LONGCOPE, W. T. y LUBTSCHER, J.A. Annals. Int. Med. XXXI, 545, 1949.
- 85).-- LONGET.-- Citado per BROUARDEL (14).

- 86).-- LOPES D'ANDRADE.- Citado por Salvador Pascual, en Prácticas de Toxicología. Madrid, 1925.
- 87).-- LUDWIG.- Citado por Theinet (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<sup>(a)</sup>  
6ª ed. Madrid, 1903.
- 91).-- MATICE, M.R. y WEISMAN, D.- Amer. Jour Med. Scien. CXCIII,  
420, 1937.
- 92).-- MC. BRIDE, W.L y DEENNIE, C.C.- Arch. Derm. Syph. VII, 63, 1923.
- 93).-- MC. BRIDE, W.L. y DEENNIE, C.C.- Jour. Amer. Med. Assoc. LXXXI<sup>II.</sup>  
2082, 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. Ther<sup>ny.</sup>

- 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.- Zentralblatt f. Haut. u. Geschlechtsk. 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).- MYERS, 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. XXIII, 341, 1948.
- 110).- NOGUER MORE.- Act. Dermo-Sifilo. XXXIX, 409, 1947.
- 111).- NYRI.- Citado por Myers y colaboradores (107).
- 112).- OGIER y KOHN-ABREST.- Traité de Chimie Toxicologique. 10<sup>a</sup> edición. Paris, 1924.
- 113).- ONAKA.- Citado por Peters, R.A., Thompson, R.H.S., King, A.G. Williams, D.I. y Nicols, C.S.- Quat. Jour, of. Med.n<sup>o</sup> 53, 35, 1945.
- 114).- OPPENHEIM, M. y FANTL, P. Arch. f. Derm. u. Syph. CLXXV, 438, 1937.

- 115).- ORFILA.- *Traité de Toxicologie*, 4ª 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.- *Bel. 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 per Stocken y Thompson. (150).
- 124).- RAPKINE, L.- *Comp. Rend. Soc. Biol.* CXII, 1294, 1933.
- 125).- RAVAUT, P.- *Press. Méd.* 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, 1543, 1933.
- 132).- ROSENTHAL, S.M.- Jour. Amerc. Med. Assc. CII, 1273, 1934.
- 133).- ROUYER.- Essai sur les doses toxiques et les contrepoisons de quelques composés arsenicaux. Tesis de Nancy 1875.
- 134).- HUCZIKA.- Citado por Whittaker. (174).
- 135).- HUSELL, B., GREEN, B., 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).- SCOLOSUBOFF.- Arch. de physiol. norm. et pathol. 2<sup>a</sup> 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).- SOMENSCHHEIM.- Citado por Buzze (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, L.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, 535, 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 Syphilelogy. Filadelfia, 1934.
- 154).- STOLL, M. y STOLL- COMPTÉ, G.- Helv. Chim. Acta. XIII, 1185,  
1930.
- 155).- TANNENHOLTZ, H. y MUIR, KK.- Arch. Patho. XIV, 789, 1933.
- 156).- TAYLOR, A.S.- Tratado de Medicina Legal. Madrid, 1890.
- 157).- TAYLOR, A.S.- Principles and. Practice of Medical Jurispruden-  
ce. 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. Asoc. CXXXIV, 1477, 1947

- 161).- UNDERHILL, F.P. y DIMICK. Amer. Jour. Physiol. LXXXIV, 56, 1927.
- 162).- VAN DER RIEB. COPEMAN y KAMERMAN.- Citados por Sidney Smith.
- 163).- VELAZQUEZ. Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología experimental. Avila, 1939.
- 164).- VIBERT. Manuel de Medicina Legal. y Toxicología. Barcelona Ed. Espasa-Calpe.
- 165).- VOEGTLIN, C. y DYER, H.A.- U.S. Pub. Hlth Rep. XLII, 1045, 1927.
- 166).- VOEGTLIN, C., DYER, H.A. y LEONARD, C.S.- US. 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, 1082, 1925.
- 170).- WALKER, E. Biochem. Jour. XXII, 292, 1928.
- 171).- WARBURG, O.- Science. LXI, 576, 1925.
- 172).- WATRIN, J. BEUREY, J. MOUGBOLLE, J. y MICHON, C. Rep. 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.dtsch.chem. Ges. LXVII-A, 139, 1934.

## I N D I C E

Introducción . . . . .	Página 1
Antecedentes históricos y etiología de la intoxicación arsenical . . . . .	" 3
Distribución del arsénico en el organismo. . . . .	" 27
Terapéutica de la intoxicación arsenical con compuestos azufrados administrados por vía parenteral . . . . .	" 42
APORTACION PERSONAL. . . . .	" 98
Dosificación del arsénico. . . . .	" 102
Vías y técnicas seguidas en la administración del arsénico y los antidotos . . . . .	" 114
Resultados . . . . .	" 121
Breve comentario de los resultados obtenidos . . . . .	" 150
Conclusiones . . . . .	" 160
Protocolo experimental . . . . .	" 165
Bibliografía . . . . .	" 202